

Оценка эффективности затрат на интенсивную терапию сахарного диабета 2 типа (по данным исследования Steno-2)

¹Халимов Ю.Ш., ²Рудакова А.В.

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
(начальник – генерал-майор медицинской службы А.Б. Белевитин)
²Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург
(ректор – д.фарм.н., профессор И.А. Наркевич)

Фармакоэкономическая оценка интенсивной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Анализ проведен на основе результатов исследования Steno-2.

Показано, что интенсивная комплексная терапия, включающая в себя модификацию образа жизни, интенсивную сахароснижающую (метформин и/или препарат сульфонилмочевины, добавление инсулинотерапии при плохом контроле уровня гликированного гемоглобина), гиполлипидемическую, раннюю антигипертензивную и антитромботическую терапии, приводит не только к значительному снижению числа развивающихся осложнений, но и к снижению общих затрат по сравнению с рутинной практикой (затраты на рутинную терапию в 1,8 раз больше). Интенсивная терапия является доминирующей альтернативой.

Различия в сердечно-сосудистой смертности в Steno-2 были достигнуты за счет интенсивного контроля факторов риска на ранних этапах терапии, когда основным препаратом сульфонилмочевины являлся гликлазид с модифицированным высвобождением – Диабетон МВ. Интенсивная терапия СД2, включающая в качестве одного из основных препаратов гликлазид с модифицированным высвобождением (Диабетон МВ), является не только клинически более эффективной по сравнению с рутинной практикой ведения пациентов, но и обеспечивает существенную экономию средств.

Ключевые слова: сахарный диабет, Steno-2, гликлазид

A cost-effectiveness analysis of intensive therapy of type 2 diabetes mellitus (results of Steno-2 study)

Khalimov Yu.Sh.¹, Rudakova A.V.²

¹S.M.Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg

²State Chemico-Pharmaceutical Academy, Sankt-Peterburg

Intensive combined therapy including modification of the lifestyle, intake of metformin and/or sulfonylureas, insulin treatment in the absence of adequate HbA_{1c} control, hypolipidemic, early antihypertensive and antithrombotic therapy not only decreases the frequency of DM2 complications but also reduces the total cost of the treatment (1.8 times compared with traditional therapy). Reduction in cardiovascular mortality achieved in STENO-2 was due to intense control of risk factors at early stages of therapy with the use of modified release gliclazide (Diabeton MV). This treatment is considered to be not only more efficacious than routine therapy but also to significantly reduce the cost of the management of DM2.

Key words: diabetes mellitus, Steno-2, gliclazide

Сахарный диабет (СД) называют неинфекционной эпидемией 21 века в развитых странах. Каждые 15 лет количество больных СД в мире удваивается, и к 2025 году их количество достигнет 380 млн человек. Подавляющее большинство составляют больные сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Несмотря на успехи современной медицины, СД остается заболеванием, прогрессирование которого удается лишь за-

медлить, но не остановить. Одновременно СД является существенным фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Риск внезапной смерти при СД2 у мужчин возрастает на 50%, а у женщин – более чем в три раза по сравнению с лицами того же пола и возраста, но без данного заболевания. СД увеличивает риск любого инсульта на 35%, а ишемического инсульта – на 50%. Диабет увеличивает риск

Таблица 1

Эволюция целевых уровней контроля факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в группах интенсивной и обычной терапии (Steno-2)

Параметр	Обычная терапия		Интенсивная терапия	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	<160	<135	<140	<130
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	<95	<85	<85	<80
Гликированный гемоглобин HbA _{1c} %	<7,5	<6,5	<6,5	<6,5
Общий холестерин, мг/л	<250	<190	<190	<175
Триглицериды, мг/л	<195	<180	<150	<150
Лечение ингибиторами АПФ вне зависимости от артериального давления	Нет	Да	Да	Да
Терапия ацетилсалициловой кислотой:				
Для пациентов с установленной ИБС	Да	Да	Да	Да
Для пациентов с заболеваниями периферических сосудов	Нет	Нет	Да	Да
Для пациентов без ИБС или заболеваний периферических сосудов	Нет	Нет	Нет	Да

Таблица 2

Динамика объемов амбулаторной лекарственной терапии в группах обычного и интенсивного лечения в исследовании Steno-2 [14]

Параметры	Обычная терапия			Интенсивная терапия		
	0	8	13	0	8	13
Годы с момента начала исследования	0	8	13	0	8	13
Всего пациентов, n	80	63	38	80	67	55
Сахароснижающая терапия						
Без терапии сахароснижающими препаратами, %	26	6	5	35	1	4
Метформин, %	19	34	37	13	50	66
Препараты сульфонилмочевины (Диабетон МВ), %	56	47	16	53	50	40
Инсулин, %	14	54	82	6	57	73
Медиана дозы инсулина, Ед	30	64	68	42	62	60
Минимальные – максимальные дозы инсулина, Ед	14–142	12–360	30–154	10–52	12–260	16–220
Антигипертензивная терапия						
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	19	70	87	20	97	91
Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	0	0	5	0	28	18
Диуретики, %	28	60	84	21	58	82
Блокаторы кальциевых каналов, %	6	29	42	14	36	42
Бета-блокаторы, %	1	16	32	10	19	15
Гиполипидемическая и антиагрегантная терапия						
Статины	3	22	82	0	85	84
Ацетилсалициловая кислота	13	56	76	14	87	85

любых кардиоваскулярных заболеваний в 2,2 раза у мужчин и в 3,7 раза – у женщин. При этом у пациентов с СД2 сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности (50–60%). Признаки ИБС наблюдаются почти у 50% больных СД2, а распространенность артериальной гипертензии (АГ) у данной категории пациентов достигает 80% [1].

Современные алгоритмы по комплексной терапии СД включают обязательный набор немедикаментозных и фармакотерапевтических рекомендаций [2]:

- модификация образа жизни (диета, физическая активность, снижение веса);
- интенсивная сахароснижающая терапия;
- интенсивная коррекция нарушений липидного обмена;
- ранняя антигипертензивная терапия;
- антитромботическая терапия.

Из завершившихся к настоящему времени исследований по оценке комплексного подхода к снижению различных факторов риска у пациентов с СД2 большого внимания заслуживает исследование Steno-2, в котором 160 пациентов с СД2 и высоким риском развития осложнений были рандомизированы в группы обычной и интенсивной терапии (по 80 пациентов в каждой группе) [3, 4, 5]. На момент начала исследования группы были сравнимы по большинству демографических и клинических параметров, в том числе, по доле пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД [5]. В исследование включались больные СД2 с уровнем альбуминурии 30-300 мг/сут.

Лечение пациентов из группы интенсивной терапии характеризовалось интенсивным контролем основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления, липидных фракций крови. Целевые значения этих уровней за время проведения исследования претерпели изменения, обусловленные эволюцией подходов к профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). Претерпели изменения и цели самого исследования – если изначально основной целью была оценка снижения риска развития и прогрессирования ретинопатии и нефропатии, то результаты исследования позволили оценить различия в частоте макрососудистых осложнений.

Следует отметить, что представленная в таблице 1 динамика целевых уровней контроля факторов риска в 1993–1999 гг. для группы обычной терапии по ряду параметров близка к аналогичным показателям у российских пациентов с СД2 в реальной практике, в то время как параметры интенсивной терапии, в целом, соответствуют рекомендуемому в современных руководствах по терапии соответствующих заболеваний в РФ.

Динамика получаемой терапии для групп обычной и интенсивной терапии представлена в табл. 2. Как следует из представленных данных, объем потребляемой медикаментозной терапии был большим в группе интенсивного лечения. Однако для сахароснижающей терапии различия не были достоверны, в то время как по числу пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины, ацетилсалициловую кислоту и витаминные комплексы, достоверность различий была значимой (p<0,01).

Таблица 3

Эффективность обычной и интенсивной терапии (Steno-2), число случаев		
Параметры	Обычная терапия	Интенсивная терапия
Общая смертность	40	24
Смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания	19	9
Нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	30	6
Нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)	35	9
АКШ (аортокоронарное шунтирование)	13	8
ЧТКА (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика)	11	1
Операция на артериях ног	17	8
Ампутация	33	10
Ретинопатия	54	41
Слепота на один глаз	7	2
Автономная нейропатия	52	39
Нефропатия	37	20
Хроническая почечная недостаточность (ХПН)	6	1

В качестве основного препарата сульфонилмочевины был использован гликлазид с модифицированным высвобождением – Диабетон МВ.

Исследование Steno-2 состояло из двух этапов: на этапе контролируемого вмешательства, длившегося в течение восьми лет, пациенты групп обычной и интенсивной терапии получали лечение в соответствии с описанными выше критериями. За этапом контролируемого вмешательства следовал этап наблюдения, в ходе которого пациенты группы интенсивной терапии и контрольной группы получали такую же терапию, какую получала на предыдущем этапе группа интенсивной терапии. Общая длительность двух этапов составила 13,3 года.

При близких исходных значениях, изменения основных биохимических и клинических показателей на момент окончания первого этапа исследования были достоверно ($p < 0,01$) сильнее выражены у пациентов из группы интенсивной терапии: систолическое артериальное давление (-15 мм рт. ст., -3 мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (-12 мм рт. ст., -8 мм рт. ст.), HbA_{1c} ($-0,5\%$, $0,2\%$), экскреция альбумина за 24 часа (-32 мг/сут, 57 мг/сут). К окончанию этапа наблюдения значения основных биохимических и клинических показателей (за исключением систолического артериального давления) у пациентов группы интенсивной терапии были близки к значениям в момент окончания этапа контролируемого вмешательства, в то время как различия между группами интенсивной и обычной терапии значительно уменьшились вследствие интенсификации терапии в группе контроля.

Результатом интенсивной терапии стало снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений по сравнению с рутинной практикой (табл. 3). На момент окончания исследования в группе обычной терапии умерли по различным причинам 40 пациентов, а в группе интенсивной терапии – 24 пациента, из них по причине сердечно-сосудистых заболеваний – 19 и 9 пациентов соответственно. Суммарное число сердечно-сосудистых осложнений за 13 лет в группе обычной терапии составило 158 случаев у 48 пациентов, в то время как в группе интенсивной терапии – 51 случай у 25 пациентов. Частота нефатальных инсультов в группе обычной терапии была выше в 5 раз, инфарктов миокарда – почти в 4 раза, операций на коронарных сосудах – в 2,5 раза, хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа – в 6 раз.

Изложенные выше данные свидетельствуют, что интенсивная терапия пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значимо снижает число нефатальных патологических исходов, а, следственно, и затраты на их лечение. В то же время, такая терапия требует больших затрат на медикаментозную профилактику.

Целью фармакоэкономического исследования являлась оценка эффективности дополнительных затрат на гликлазид с модифицированным высвобождением (Диабетон МВ) в составе интенсивной комплексной профилактической терапии пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с обычной практикой.

При моделировании учитывались только прямые медицинские затраты.

В расчетах не учитывались затраты на регулярные амбулаторные визиты, лабораторную диагностику, самоконтроль (предполагалось, что эти затраты сопоставимы в группах обычной и интенсивной терапии).

Распределение пациентов, получавших Диабетон МВ, по назначенным дозам соответствовало данным исследования GUIDE (Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients) [6]: 30 мг – 32%, 60 мг – 18%, 90 мг – 14,2%, 120 мг – 35,8%. Предполагалось, что пациенты получали метформин в средней суточной дозе 1350 мг. Такие же доли пациентов получали метформин и Диабетон МВ в указанных выше дозах при комбинированной

терапии инсулинами и сахароснижающими препаратами. Стоимость поливитаминов и минеральных добавок не учитывалась.

В качестве стоимости затрат случая ОНМК учитывались затраты на терапию ишемического (80%) и геморрагического (20%) инсульта. Также считалось, что любой случай смерти влечет за собой затраты, сопоставимые с половиной стоимости терапии случая госпитализации по поводу нестабильной стенокардии.

Анализ не включал затраты на лечение диабетической ретинопатии, автономной и периферической нейропатии и их осложнений, а также стоимость операций на периферических сосудах.

Стоимость медицинских услуг (МУ) рассчитывалась на основании утвержденных Правительством РФ тарифов (в ред. Постановления Правительства РФ от 05.12.2008 № 913 «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2009 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма ФФОМС от 24.08.2005 № 4085/40-3/И «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год»). При расчете стоимости медицинских услуг базовые тарифы умножались на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Кардиология») для каждого типа оказываемых услуг (табл. 4).

Стоимость терапии острых осложнений рассчитывалась на основании алгоритмов и стандартов лечения, утвержденных МЗ и СР [7–15]. Оценка стоимости терапии ХПН соответство-

Таблица 4

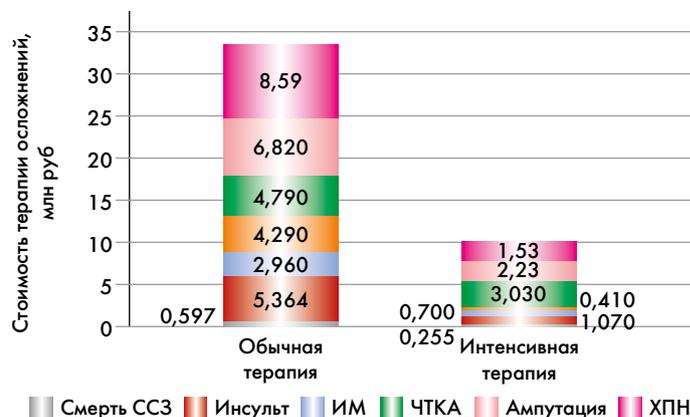
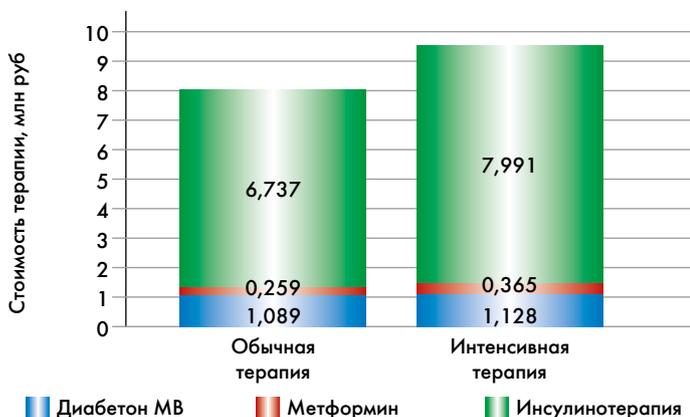
Тарифы на медицинские услуги	
Медицинская услуга	Базовая стоимость, руб.
Стоимость койко-дня в блоке интенсивной терапии	3606
Стоимость койко-дня в кардиологическом отделении	1441
Вызов скорой помощи	1956

Таблица 5

Стоимость медицинских услуг за случай или за год, руб.			
Осложнение	Всего	Медицинские услуги	Лекарственная терапия
Инсульт	215 441	71 783	143 658
ИМ	62 618	55 792	6 825
ЧТКА	273 852	273 852	0
АКШ	279 210	279 210	0
Ампутация	264 110	78 603	185 507
ХПН и гемодиализ	460 000	460 000	0

Таблица 6

Стоимость амбулаторной лекарственной терапии в расчете на 1 пациента в сутки	
Препарат (группа препаратов)	Стоимость, рубли
Диабетон МВ	11,09
Метформин	6,32
Инсулин, за Ед	1,59
Ингибиторы АПФ	5,85
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	17,51
Бета-блокаторы	3,63
Диуретики	1,69
Гиполипидемические средства	17,33
Антиагрегантные средства	1,39



вала данным Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр [16].

В базовом варианте предполагалось, что всем пациентам, которым были показаны оперативные вмешательства на коронарных сосудах, операции проводились. Источником данных о средней стоимости оперативных вмешательств явилось исследование Л.А. Бокерия и соавт. (2008) [17], в котором были проанализированы данные по 9347 случаям оказания высокотехнологичной медицинской помощи (из базы данных Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи). Для приведения к ценам 2009 г. результаты оценки умножались на коэффициент 1,23, учитывающий инфляционные процессы. Предполагалось, что при операции ЧТКА установка стентов производится в 93,7% случаев.

Стоимость госпитализации по причине осложнений представлена в табл. 5.

Данные о среднесуточной стоимости амбулаторной лекарственной терапии препаратами различных фармакологических групп представлены в табл. 6.

Средняя стоимость терапии для препаратов каждой фармакологической группы рассчитывалась как средневзвешенная по числу суточных доз, проданных в I полугодии 2009. В ходе расчетов средние суточные цены на лекарственные средства

Таблица 7

Затраты на антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в группах обычной и интенсивной терапии (Steno-2) (млн руб)		
Группа препаратов	Обычная терапия	Интенсивная терапия
Ингибиторы АПФ	283,0	551,6
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	338,6	856,4
Диуретики	94,5	159,1
Антагонисты кальция	81,6	188,5
Бета-блокаторы	73,9	73,6
Гиполипидемические средства	210,7	1 770,8
Ацетилсалициловая к-та	59,2	147,3
Всего	1 141,5	3 747,1

(ЛС), вычисленные по базе данных «Розничный аудит ГЛС в РФ» компании IMS Health (RMBC), умножались на долю данного МНН в фармакологической группе. В расчетах учитывалось, что примерно треть препаратов эналаприла и периндоприла потребляется в виде фиксированных комбинаций с диуретиками. Средние суточные дозы оценивались по данным фармакоэпидемиологических исследований в Республике Татарстан [15], проведенных в 2006-2007 гг.

Модель учитывала ежегодный рост тарифов на медицинские услуги в размере 15%. В расчетах использовался коэффициент дисконтирования 10% (Минфин РФ, облигации федерального займа с постоянным купонным доходом, документарные именные, выпуск ГСО-39004-ПД. Дата начала размещения: 30.10.2008. Дата погашения: 18.04.2024).

Затраты на терапию сахароснижающими препаратами для групп обычной и интенсивной терапии составили 8,09 млн руб. и 9,48 млн руб. соответственно, из которых 1,09 млн руб. и 1,13 млн. руб. – затраты на терапию Диабетон МВ, 259,4 тыс. руб. и 365,1 тыс. руб. – затраты на терапию метформин. Максимальная доля затрат приходилась в обоих случаях на инсулинотерапию (рис. 1).

Стоимость терапии осложнений (рис. 2) в группе обычной терапии – 33,42 млн руб., то есть в 3,6 раза больше, чем в группе интенсивной терапии (9,23 млн руб.). Наибольшие затраты приходились на терапию ХПН и операции на коронарных сосудах.

Затраты на антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию на амбулаторном этапе в группе обычной терапии составили 1,14 млн руб., а в группе интенсивной терапии – 3,74 млн руб. (различие в 2,07 раза). Структура затрат представлена в табл. 7.

Общие результаты моделирования в группах интенсивной и обычной терапии (по 80 пациентов) представлены в табл. 8. Как следует из полученных результатов, полная стоимость обычной терапии (43,31 млн руб.) в 1,8 раз больше, чем интенсивной (22,46 млн руб.).

Затраты в расчете на 1 пациента составили 541,4 тыс. руб. и 280,7 тыс. руб. для групп обычной и интенсивной терапии,

Таблица 8

Объем и структура прямых медицинских затрат при обычной и интенсивной терапии пациентов с СД2 (Steno-2)				
Затраты	Обычная терапия		Интенсивная терапия	
	Стоимость в расчете на всю когорту пациентов, тыс. руб	Доля, %	Стоимость в расчете на всю когорту пациентов, тыс. руб	Доля, %
Сахароснижающая терапия	8 086,0	18,67%	9 484,1	42,23%
Терапия осложнений	33 417,6	77,16%	9 227,9	41,09%
Антигипертензивная, гиполипидемическая и антиагрегантная терапия	1 805,7	4,17%	3 747,1	16,68%
Всего	43 309,4	100,00%	22 459,1	100,00%

соответственно. Поскольку клиническая эффективность в группе интенсивной терапии была выше (в частности, вследствие сердечно-сосудистых заболеваний умерли на 10 пациентов меньше), интенсивная терапия является доминирующей, то есть обеспечивает одновременно и снижение затрат, и повышение клинической эффективности.

Анализ эффективности проводился по следующим параметрам:

- замена терапии Диабетоном МВ на усредненную стоимость терапии препаратами сульфонилмочевины;
- недоступность дорогостоящей помощи (АКШ, ЧТКА, гемодиализ);
- изменение тарифов на медицинские услуги (0,5–2,5);
- размер ежегодной индексации цен на МУ (1,05–1,2);
- величина дисконтирования (0,06–0,12).

Замена стоимости терапии Диабетоном МВ (11,09 руб. в сутки) на усредненную стоимость терапии препаратами сульфонилмочевины (4,82 руб. в сутки) при сохранении клинической эффективности не приводит к изменению иерархии анализируемых стратегий лечения. При этом затраты на обычную терапию снижаются на 1,5% (с 43 309,4 тыс. руб. до 42 693,3 тыс. руб.). Затраты в расчете на одного пациента снижаются с 541,4 тыс. руб. до 533,7 тыс. руб. Таким образом, дополнительные затраты на Диабетон МВ оказывают минимальное влияние на общий объем затрат.

Отсутствие высокотехнологичных дорогостоящих методов терапии (АКШ, ЧТКА, гемодиализ) значительно снизит величину затрат (с 541,4 тыс. руб./пациента до 295,0 тыс. руб./пациента в группе рутинной терапии и с 280,7 тыс. руб./пациента до 218,6 тыс. руб./пациента в группе интенсивной терапии). Однако преимущество интенсивной терапии сохраняется и в этом случае.

Снижение тарифов на медицинские услуги в 2 раза приводит к уменьшению разности в полных стоимостях обычной

и интенсивной терапии (29,5 млн руб. и 18,7 млн руб. в расчете на всю когорту пациентов соответственно). Тем не менее, иерархия стратегий лечения остается неизменной.

В равной мере на соотношение затрат на рутинную и интенсивную терапию СД2 не влияет изменение индекса роста цен на медицинские услуги в реальных пределах и величина дисконтирования.

Результаты исследования Steno-2 не дают четкого представления о структуре сопутствующей терапии и дозах применяемых препаратов, но, тем не менее, общие медицинские затраты в группах интенсивной и обычной терапии отличаются настолько существенно (почти в 2 раза), что возможный недоучет стоимости интенсивной терапии не может существенно повлиять на основные результаты исследования.

Выводы

У пациентов с СД2 и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений интенсивная комплексная терапия, включающая модификацию образа жизни, интенсивную сахароснижающую (метформин и/или препарат сульфонилмочевины, добавление инсулинотерапии при плохом контроле уровня гликированного гемоглобина), гиполипидемическую, раннюю антигипертензивную и антитромботическую терапии приводит к значительному снижению числа развивающихся осложнений.

Стоимость лекарственной терапии на амбулаторном этапе при интенсивной комбинированной терапии возрастает на 34%, но за счет меньшего количества осложнений общий объем затрат снижается на 48%.

Таким образом, анализ эффективности затрат показывает, что интенсивная сахароснижающая терапия с Диабетоном МВ в качестве одного из основных препаратов в условиях РФ может быть не только более эффективной по сравнению с обычной (рутинной) терапией, но и более экономичной.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 344 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009. – 104 с.
3. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. suppl.3. – S 39–S47.
4. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 383–393.
5. Gaede P., Vedel P., Parving H.-H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 617–622.
6. Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 34 (8). – P. 535–542.
7. Фомина И.Г. Неотложные состояния в кардиологии. – М.: Медицина, 1997. – 256 с.
8. Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия. – М., 2001. – 136 с.
9. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 548 от 6 сентября 2005 г.
10. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №229 от 22 ноября 2004 г.
11. Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №551 от 6 сентября 2005 г.
12. Стандарт медицинской помощи больным инсультом // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 236 от 22 ноября 2004 г.
13. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №230 от 22 ноября 2004 г.
14. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – P. 580–591.
15. Сафиуллин Р.С., Яркаяева Ф.Ф., Шакирова Д.Х., Куликов А.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования применения лекарственных средств в рамках Программы дополнительного лекарственного обеспечения в Республике Татарстан // *Фармакоэкономика*. – 2008. – №1. – С. 26–28.
16. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.
17. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В., Перхов В. И. Результаты оказания федеральными медицинскими учреждениями высокотехнологичной медицинской помощи больным ишемической болезнью сердца // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 92–100.

Халимов Юрий Шавкатович

д.м.н., гл. терапевт Министерства обороны РФ, нач. кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

E-mail: yushkha@gmail.com

Рудакова Алла Всеволодовна

д.м.н., профессор, ГОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург