

ПРОЕКТ 2.**«БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»**

А.Е. СОЛОВЬЁВА¹, к.м.н., ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, anzhela.solovieva@gmail.com

А.Н. ЯКОВЛЕВ¹, к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, заведующий научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, эксперт ВОЗ по анализу маршрутизации пациентов с острым коронарным синдромом, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета Института медицинского образования

С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ¹, д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования

Н.Э. ЗВАРТАУ¹, к.м.н., заместитель генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней лечебного факультета Института медицинского образования, zvartau_ne@almazovcentre.ru

Е.В. ШЛЯХТО¹, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор

Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска как важный компонент достижения национальных целей

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; управление сердечно-сосудистым риском; льготное лекарственное обеспечение; приверженность

Soloveva A.E., Yakovlev A.N., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Shlyakhto E.V.

Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement

The manuscript represents perspectives and possible barriers on the way of implementation of prescription drug coverage programme. The greatest clinical efficacy and economic justification should be expected from, firstly, full coverage of drugs with proved evidence on outcomes improvement and, secondly, in high-risk groups mostly contributed to the overall mortality.

Keywords: cardiovascular diseases; cardiovascular risk management; subsidized drug prescription; adherence

Представлены перспективы и возможные барьеры при реализации программы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Наибольшую клиническую пользу и экономическую оправданность следует ожидать от ЛЛО, во-первых, препаратами с доказанной эффективностью в отношении предотвращения неблагоприятных событий, и во-вторых, в группах высокого риска, вносящих наибольший вклад в структуру смертности населения.

№ 204 повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 г. (до 80 лет к 2030 г.) определено как национальная цель развития Российской Федерации, а одним из приоритетных и стратегически важных целевых показателей Национального проекта «Здравоохранение» является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до 450 случаев на 100 тысяч населения к 2024 г. На сегодняшний день порядка половины всех случаев смерти в мире приходится на ССЗ, среди которых наиболее весомым компонентом является ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС обуславливает 13% всех

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний и приоритетные группы для вмешательства

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

случаев смерти в США [1], каждую пятую смерть в Европе [2] и каждую четвертую – в Российской Федерации [3]. Следует отметить, что более широкое использование реваскуляризации при инфаркте миокарда (ИМ) наряду с улучшением контроля основных факторов риска (дислипидемии, артериальной гипертензии, курения) за последние десятилетия привели к существенному снижению смертности от ИБС в развитых странах и на 36,6% за период 2005–2018 гг. в Российской Федерации. При этом на сегодняшний день очевидным становится доминирование смертности от хронической ИБС – на долю ИМ в структуре сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации приходится 6,5%, в то время как на долю хронической ИБС – 46,1% [3]. Соответственно, возможности снижения смертности за счет улучшения экстренной помощи при острых формах ИБС в настоящее время ограничены. Уменьшение госпитальной летальности от ИМ вдвое позволит снизить смертность от ССЗ не более чем на 3,5% [3], что не приведет к ощутимым изменениям смертности в стране. Для сравнения: доля инсульта в структуре смертности от ССЗ существенно выше, составляет 15,9% и превышает долю хронических форм цереброваскулярных болезней (ЦВБ) (14,4%) [3]. Важно отметить, что по показателю смертности ЦВБ в ряде стран и регионов в последние годы опережает ИБС.

Несмотря на эффективность неотложных вмешательств, психологического восприятия острого события в качестве «тревожного звонка», в идеале требующего от пациента активных изменений образа жизни и лечения, долгосрочный прогноз пациентов с перенесенными ИМ или инсультом остается неблагоприятным. Кумулятивная частота осложнений в течение первого года после индексного события нередко достигает 20% (в зависимости от популяции), определяя критическую значимость данного периода для воздействия. По данным национального регистра в Швеции, включившего более чем 100 тысяч пациентов с первичным ИМ, среди выживших в стационаре

12,3% умирает в течение последующего года (из них 66,1% вследствие сердечно-сосудистых причин) либо характеризуется развитием повторного ИМ (10%) или инсульта (2,4%) [4]. У пациентов с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения частота повторного инсульта варьирует от 8% до 12,6% в течение первого года после события, от 10,8% до 12,1% – в течение двух и 16,6% – в течение 5 лет наблюдения [5–7]. Каждый четвертый пациент с инсультом умирает в течение года [5]. Пациенты с кардиоэмболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий (ФП) характеризуются еще более высоким риском повторных событий по сравнению с пациентами, перенесшими атеротромботический инсульт [8]. Важно отметить, что по сравнению с довольно дорогостоящим лечением первого ишемического события (включающего в том числе высокотехнологичную помощь) расходы на оказание медицинской помощи при повторных сердечно-сосудистых событиях в 2 раза больше [9].

Очевидно, что большинство повторных событий является результатом неадекватного контроля заболеваний и связано с прогрессированием атеросклероза, рецидивирующими эмболическими эпизодами при ФП, формированием хронической сердечной недостаточности (СН) как финальной стадии любой болезни сердца. Двукратный рост распространенности СН в Российской Федерации за период 1998–2014 гг. [10], прогнозируемый ее дальнейший рост и высокая частота повторных госпитализаций и смерти на любой стадии заболевания, достигающая 30% в течение года, подчеркивают социально-экономическую значимость СН и необходимость популяционной стратегии профилактики ее развития (в частности, после ИМ) и адекватного лечения.

Таким образом, решающую роль для значимого снижения заболеваемости и смертности имеет долгосрочное лечение после острых ССЗ и вторичная профилактика повторных событий, что позволит

наиболее результативно, как с точки зрения количества спасенных жизней, так и экономической обоснованности, ответить на вызов, брошенный кардиологической помощью в стране.

Вторичная сердечно-сосудистая профилактика с помощью препаратов с доказанной эффективностью

Вторичная профилактика после острых сердечно-сосудистых событий необходима для предотвращения связанных с реваскуляризацией нежелательных явлений – в краткосрочной и среднесрочной перспективе, а также для предотвращения тромботических событий и прогрессирования заболевания – в долгосрочной перспективе. В аспекте СН принципиальное значение имеет профилактика декомпенсации, характеризующейся крайне высоким риском смерти – 17% в течение года по сравнению с 7% при стабильном течении заболевания [11].

Наряду с неоспоримой эффективностью немедикаментозных методов лечения первостепенную роль в предотвращении неблагоприятных событий играет оптимальная медикаментозная терапия. Лекарственные средства, улучшающие прогноз при ССЗ, характеризуются определенной универсальностью. Антитромботические, липид-снижающие препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) доказали свою эффективность у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), процедуры стентирования или шунтирования коронарных и брахиоцефальных артерий, у пациентов с хронической ИБС, артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, хронической СН, нарушениями липидного обмена, а также при лечении и проведении вторичной профилактики у пациентов, перенесших ишемический инсульт. В действующих руководствах каждый из описанных классов препаратов имеет наивысший класс рекомендаций (I) и уровень доказанности (A), что означает наличие убедительных доказательств их пользы, полученных

в крупных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах, и предполагает, что данная терапия должна быть назначена каждому пациенту при отсутствии противопоказаний.

Метаанализ, опубликованный в январе 2019 г. международной группой исследователей и основанный на данных 21 исследования (n=117881) вторичной профилактики с использованием оптимальной комбинации лекарственных препаратов, преимущественно у пациентов, перенесших ОКС (также включены исследования эффективности терапии у пациентов со стабильной ИБС и после ишемического инсульта), продемонстрировал достоверное снижение общей смертности при использовании оптимальной терапии (антиагреганты [ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов], бета-блокатор, статин, иАПФ или БРА), и уменьшение эффекта при исключении любых одного или нескольких классов препаратов из оптимальной комбинации [12]. Применение комбинации перечисленных классов препаратов позволяет снизить смертность в среднем на 50% по сравнению с отсутствием терапии или монотерапией (рис. 1) [12].

Сетевой метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований у пациентов с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка продемонстрировал, что комбинированное лечение (ИАПФ, бета-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов) ассоциировано со снижением смертности на 56% по сравнению с плацебо (рис. 1). Использование комбинации на основе валсартана/сакубитрила характеризовалось более выраженным снижением риска смерти – на 63% (рис. 1) [13].

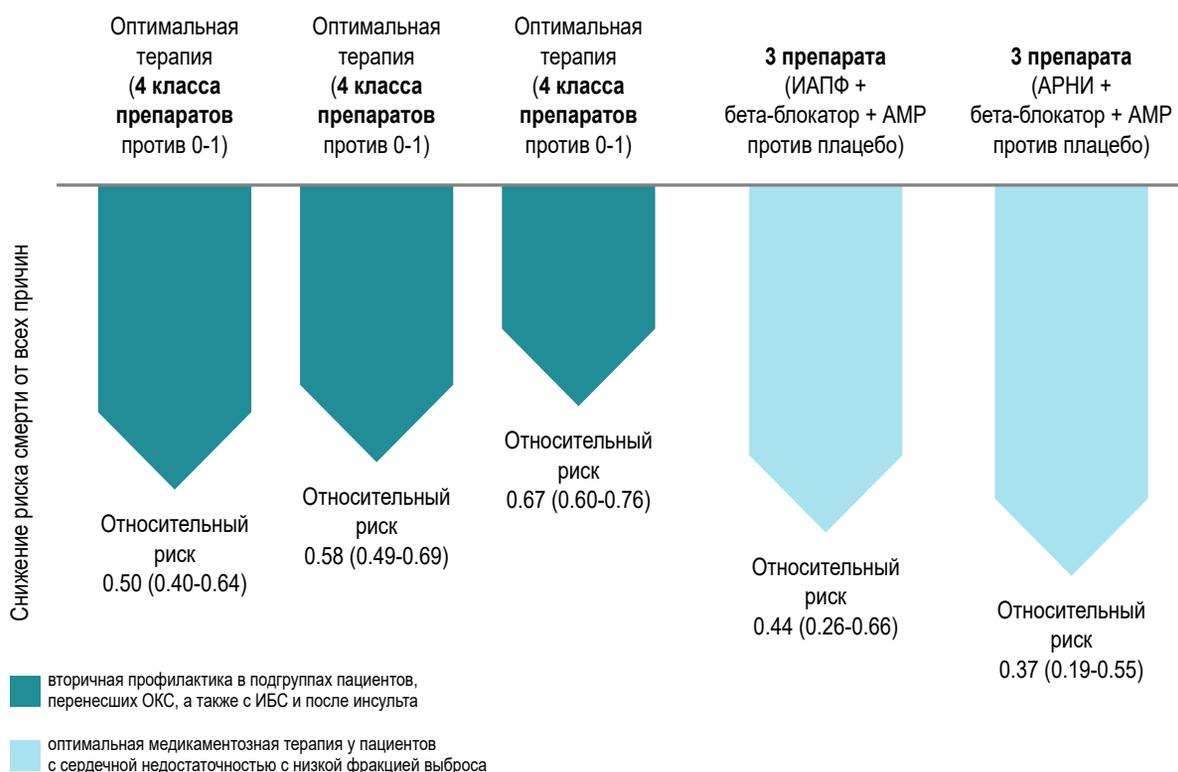
Для достижения максимального эффекта от назначенной терапии необходим регулярный постоянный прием всех необходимых препаратов, несоблюдение которого является значимым барьером на пути снижения смертности у пациентов с ССЗ. Среди многочисленных причин низкой приверженности к длительной терапии необходимость покупки лекарств является принципиально важной с позиции системы

оказания медицинской помощи. Расходы пациента в форме доплаты или полной оплаты стоимости отпускаемых по рецепту лекарств могут существенно ограничивать начало лечения либо его поддержание. В связи с этим одной из ключевых мер по поддержанию регулярного длительного приема препаратов является обеспечение доступности лекарственных средств, которая может быть реализована за счет широко распространенного в международной практике механизма льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО).

Наибольшее значение имеет продленное ЛЛО пациентов с ССЗ групп высокого риска: перенесших ИМ, нестабильную стенокардию с реваскуляризацией, ишемический инсульт, чрескожное коронарное вмешательство при стабильной ИБС и пациентов с хронической СН II–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической

ассоциации (NYHA). Бесплатное предоставление всех необходимых препаратов, доказавших свою эффективность в отношении выживаемости, на протяжении не менее 12 месяцев для острых событий и неопределенно долго при СН, обеспечивает наивысший уровень доступности критически важного медикаментозного лечения, особенно в группе населения с низким уровнем доходов, в которой обычно регистрируются наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности от ССЗ. Обеспечение всех пациентов всеми возможными препаратами, без учета рисков и эффективности лечения, связано с нерациональными затратами и в реальной практике неосуществимо. Применение менее изученных или менее эффективных препаратов может приводить к неоправданно высоким затратам без достижения существенного эффекта в отношении снижения смертности.

Рисунок 1. Снижение риска смерти от любых причин на фоне оптимальной терапии по сравнению с терапией, не включающей все необходимые компоненты, при ОКС [12] и по сравнению с плацебо при ХСН [13]



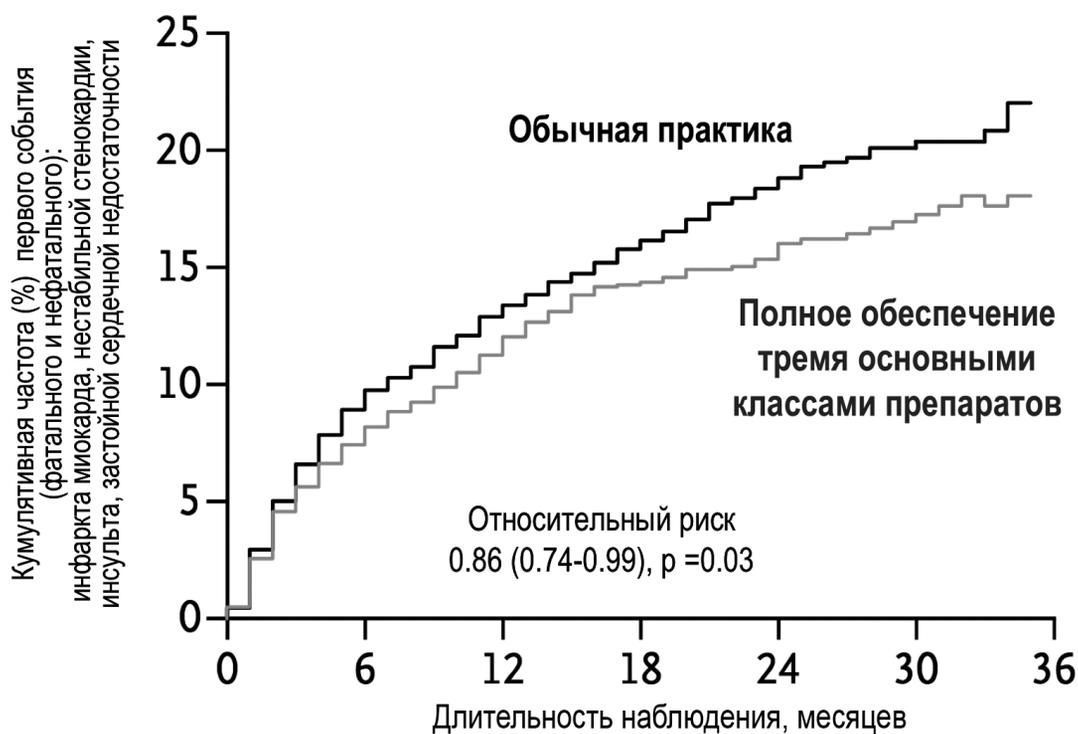
При планировании новых программ ЛЛО с широким охватом следует учитывать уже действующие льготы федерального уровня при расчете необходимых объемов обеспечения и ожидаемых затрат. В ряде регионов Российской Федерации уже реализуются программы ЛЛО определенных групп пациентов отдельными классами препаратов, которые могут быть расширены и дополнены; кроме того, функционируют информационные системы, которые могут использоваться для мониторинга охвата, оценки эффективности программ ЛЛО, а также для идентификации льготных категорий больных и упрощения процедуры предоставления льготы. Следует также отметить, что экономические расчеты целесообразно проводить исходя из реальной рыночной стоимости лекарственных препаратов.

Ожидаемая польза от льготного лекарственного обеспечения

Стратегии ЛЛО в зависимости от целевой группы пациентов, перечня препаратов и продолжительности программ обладают различной клинической и экономической эффективностью. Ее оценка затруднена, поскольку клиническая эффективность оценивается в клинических исследованиях, условия которых отличаются от повседневной практики, а оценка экономической эффективности происходит с привлечением оценки предполагаемых потерь, не поддающихся точному учету.

По данным исследований с экономическим моделированием отдаленного эффекта полного обеспечения лекарственными препаратами, доказавшими свою эффективность у пациентов, перенесших ИМ, можно ожидать увеличение количества

Рисунок 2. Кумулятивная частота основных событий в группах полного покрытия тремя основными классами препаратов по сравнению с обычной практикой у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным исследования MI FREEE [19])



Количество пациентов в группе риска

Обычная практика	3010	2361	1652	1099	662	379	131
Полное обеспечение	2845	2295	1572	1013	625	340	135

сохраненных жизней [14–17]. Максимальный расчетный эффект от обеспечения пациентов в течение 3 лет необходимыми лекарственными препаратами включает увеличение приверженности к лечению с 50% до 76%, уменьшение частоты нефатального повторного ИМ на 13,1 случая, нефатального инсульта – на 1,2 случая, госпитализации по поводу СН – на 6,6 случая и смерти – на 1,1 случая на каждые 100 пациентов [14].

Расширение страхового покрытия населения США системой Medicaid в 29 штатах и Вашингтоне привело к достоверному снижению частоты смерти от сердечно-сосудистых причин в среднем на 4,3 случая (1,8–6,9) на 100 тысяч населения в год после поправки на демографические, клинические и экономические факторы, что при перерасчете на количество жителей означает снижение смертности на 2 039 (853–3 271) случаев в год среди лиц трудоспособного возраста 45–64 лет [18].

Данные реальной практики и клинических исследований также свидетельствуют, что полное или частичное покрытие лекарственным обеспечением после ИМ позволяет улучшить приверженность пациентов к лечению [19–21], снизить суммарный риск крупных сосудистых событий и реваскуляризации на 11% [19], снизить риск первого крупного сосудистого события на 14% [19], риск инсульта – на 31% [19], количество обращений за медицинской помощью [22], сократить личные расходы пациентов на лекарства и медицинские услуги. Что особенно важно, за счет суммарного улучшения исходов данная стратегия не оказывает существенного влияния на общие расходы или расходы в системе страхования [19, 21–23]. В исследовании MI FREEE (The Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation) полное обеспечение (n=1845) тремя классами препаратов с доказанным эффектом на выживаемость после ИМ (статины, ИАПФ/БРА, бета-блокаторы) по сравнению с обычной практикой по лекарственному обеспечению (n=3010) сопровождалось значительным улучшением приверженности к лечению и уменьшению частоты

основных сосудистых событий (фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, хроническая СН) в течение в среднем 394 дней наблюдения (рис. 2) [19].

Ожидаемые, но потенциально преодолимые барьеры на пути реализации программы льготного лекарственного обеспечения

Несмотря на, казалось бы, очевидные преимущества ЛЛО как со стороны теоретического обоснования использования средств с доказанной эффективностью, так и экономического моделирования, данных отдельных клинических исследований и их метаанализов, прогнозирование реальных преимуществ ЛЛО сопряжено с высокой степенью неопределенности ввиду наличия целого ряда барьеров – на уровне пациента, врача и системы оказания помощи. Основными факторами, которые могут препятствовать демонстрации влияния продленного ЛЛО на выживаемость, являются плохая приверженность пациентов к лечению, инертность врачей, разобщенность этапов оказания помощи, прежде всего стационарного и амбулаторного звена [19–21, 23]. Например, в кластер-рандомизированном исследовании ARTEMIS (The Affordability and Real-World Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study) предоставляемым врачом на покрытие стоимости ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов пользовались только 72% пациентов [20]. Несмотря на то, что приверженность к лечению, оцениваемая по предоставляемой пациентом информации, в группе компенсации затрат была выше по сравнению со стандартной практикой (87% и 83,8% соответственно), реальная частота отпуска препарата была низкой в обеих группах (55% и 46%) [20]. Аналогичные данные о том, что только около 50% пациентов привержены длительному лечению, демонстрируют также исследования антигипертензивной и липид-модифицирующей терапии.

Достижение высокой приверженности пациентов к длительной многокомпонентной медикаментозной терапии является

трудно решаемой задачей, требующей реализации комплексного подхода. В странах, успешно реализующих программы по снижению смертности от ССЗ, этому уделяется приоритетное внимание. При этом, как демонстрируют исследования ARTEMIS и MI FREEE, только частичного возмещения или полного покрытия стоимости рекомендованных лекарств недостаточно. Так, во Франции в исследовании 4 939 малообеспеченных пациентов моложе 60 лет с ИМ, в группе полного лекарственного обеспечения (n=587) (препаратами различных групп – антигипертензивными, антитромбоцитарными, липид-модифицирующими препаратами, антикоагулянтами, дигоксином, нитратами, вазодилататорами и антиаритмиками III класса), отдаленная выживаемость через 30 мес. была хуже, несмотря на сопоставимую тактику ведения в стационаре. Пациенты в группе ЛЛО реже консультировались с кардиологом после выписки и характеризовались меньшей приверженностью [24].

Оптимальная модель реализации ЛЛО требует обеспечения взаимодействия между различными этапами оказания помощи (регистр, запись на прием в поликлинику при выписке из стационара с обеспечением явки пациента на визит в течение 7–10 дней, активное наблюдение за обращением на продолжение получения льготных лекарственных средств и т. д.), упрощения доступа к льготным препаратам (сокращение этапов оформления, удобство получения, оптимально в ходе амбулаторного визита, если он осуществляется, без дополнительного посещения аптеки и т. п.) и обширных информационных, мотивационных и обучающих программ для повышения приверженности пациентов к лечению, в том числе с активным привлечением среднего медицинского персонала к взаимодействию с больными и наблюдению [25]. Следует отметить, что в соответствии с официальными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019 г.), мероприятия по оптимизации лекарственной терапии признаны экономически эффективными (по данным анализа затраты менее 100 долларов

для предотвращения потери 1 года активной жизни по причине смерти или нетрудоспособности) и отнесены к решениям, оптимальным по затратам и рекомендуемым для профилактики неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. В сфере вторичной профилактики к таким решениям отнесена лекарственная терапия у лиц, перенесших инфаркт или инсульт, и лиц в группе от умеренного до высокого ($\geq 20\%$) и высокого ($\geq 30\%$) риска возникновения в следующие 10 лет смертельного или несмертельного сердечно-сосудистого осложнения.

Заключение

В рамках реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» стратегия ЛЛО препаратами с доказанной эффективностью у пациентов, характеризующихся высоким риском неблагоприятных событий, представляется стратегически эффективной и экономически оправданной при условии ее подкрепления программами повышения приверженности пациентов, преодоления врачебной инертности и обеспечения преемственности кардиологической помощи. В связи с наибольшим риском развития повторных событий и неблагоприятных исходов в течение первого года после острого ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу или высокотехнологического вмешательства (аортокоронарного шунтирования при ОКС, чрескожного коронарного вмешательства), приоритетным является ЛЛО основными (доказавшими эффективность в улучшении исходов) классами препаратов в течение 12 месяцев после события или процедуры. Целесообразно также дополнительное обсуждение возможности продленного (двойная антиагрегантная терапия до 36 месяцев после ОКС) или пожизненного обеспечения препаратами, доказавшими свою эффективность в отношении выживаемости данных групп пациентов. Больные СН II–IV функционального класса характеризуются крайне высоким риском неблагоприятных событий и смерти на протяжении всего периода заболевания, поэтому обеспечение

лекарственными препаратами данной категории пациентов при оказании амбулаторно-поликлинической помощи должно осуществляться на постоянной основе. Для успешной реализации проекта ЛЛО необходимо создание новой модели оказания кардиологической помощи пациентам высокого риска – центров управления

рисками с развитой инфраструктурой лабораторно-инструментальных исследований, алгоритмами стратификации риска и тактики принятия решения, возможностью выполнения качественной (в том числе высокотехнологичной) помощи и обеспечением ее преемственности.

ИСТОЧНИКИ

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
- Данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат), 2018 год, <http://www.gks.ru>, дата обращения 11.07.2019.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–1170.
- Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010; 74:588-593.
- Allen NB, Holford TR, Bracken MB, et al. Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994–2002. *Cerebro-vasc Dis*. 2010;30:525-532.
- Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457-1463.
- Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1734-40.
- Yang E, Stokes M, Johansson S, et al. Clinical and economic outcomes among elderly myocardial infarction survivors in the United States. *Cardiovasc Ther*. 2016;34:450-459
- Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (S6):8–164).
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.
- Ma TT, Wong ICK, Man KKC, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 18;14(1):e0210988. doi: 10.1371/journal.pone.0210988. eCollection 2019.
- Burnett H., Earley A., Voors AA., et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2017 Jan;10(1). pii:e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
- Choudhry NK, Avorn J, Antman EM, et al. Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:186-94.
- Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, et al. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. *Circulation* 2008;117:1261-8.
- Dhalla IA., Smith MA, Choudhry NK, Denburg AE. Costs and benefits of free medications after myocardial infarction. *Health Policy*. 2009;5(2):68-86.
- Ito K., Avorn J, Shrank WH, et al. Long-term cost-effectiveness of providing full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;(3):252-9.
- Khatana SAM, Khatana SAM, Bhatla A, Nathan AS, et al. Association of Medicaid Expansion With Cardiovascular Mortality. *JAMA Cardiol*. 2019 Jun 5. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1651.
- Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al.; Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2088-97.
- Wang TY, Kaltenbach LA, Cannon CP, et al. Effect of Medication Co-payment Vouchers on P2Y12 Inhibitor Use and Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Myocardial Infarction: The ARTEMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):44-55. doi: 10.1001/jama.2018.19791.
- Kulik A, Desai NR, Shrank WH, et al. Full prescription coverage versus usual prescription coverage after coronary artery bypass graft surgery: analysis from the post-myocardial infarction free Rx event and economic evaluation (FREEE) randomized trial. *Circulation*. 2013;128(11 Suppl 1):S219-25.
- Choudhry NK, Fischer MA, Avorn JL, et al. The impact of reducing cardiovascular medication copayments on health spending and resource utilization. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1817-24.
- Volpp KG, Troxel AB, Mehta SJ, et al. Effect of Electronic Reminders, Financial Incentives, and Social Support on Outcomes After Myocardial Infarction: The HeartStrong Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(8):1093-1101.
- Danchin N, Neumann A, Tuppin P., et al. Impact of free universal medical coverage on medical care and outcomes in low-income patients hospitalized for acute myocardial infarction: an analysis from the French National Health Insurance system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(6):619-25
- Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al. Multifactorial Intervention for Stable Coronary Artery Disease Optimal Medical Therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348-58.