

Фармакоэкономический анализ применения препарата Целлекс® при лечении ишемического инсульта

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

Резюме. *Актуальность.* Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются важной проблемой современного здравоохранения. Имеющиеся данные указывают на то, что как реперфузия, так и нейропротекция важны для обеспечения благоприятного исхода лечения. В контексте нейропротекции значительный интерес представляют препараты пептидного происхождения, обладающие нейропротективными свойствами. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование, посвящённое препарату Целлекс®, показало позитивные результаты в отношении терапии тяжёлых пациентов с ишемическим ОНМК, которым присущи наименее благоприятные исходы и наибольший объём прямых медицинских затрат, что делает актуальным вопрос об оценке фармакоэкономических свойств этого препарата в свете новых данных. *Цель:* проведение клинико-экономического анализа результатов лечения для препарата Целлекс® и терапевтических альтернатив, применяемых у пациентов с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. *Методология:* фармакоэкономическое моделирование, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияния на бюджет». *Результаты.* Установлено, что применение препарата Целлекс® в контексте российской практики у пациентов, соответствующих характеристикам целевой популяции данного фармакоэкономического исследования, приводит к снижению бюджетного бремени на 26 % на 1-м году, достигающего 46 % на 4-м году. Анализ «затраты–эффективность» указывает, что Целлекс® приводит к большей эффективности использования ресурсов здравоохранения. Анализ чувствительности подтверждает качественную устойчивость результата к изменению рыночной конъюнктуры, выраженному в увеличении цены препарата Целлекс® до 25 % включительно. Это указывает на высокую фармакоэкономическую привлекательность препарата Целлекс® в контексте терапии ишемической формы ОНМК в РФ.

Ключевые слова: Целлекс, ишемический инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, фармакоэкономика, моделирование, анализ затраты–эффективность, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Cellex® in the treatment of ischemic stroke

Cheberda A.E., Belousov D.Yu.

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow

Abstract. *Actuality.* Acute cerebral circulation disorders remain an important problem of modern health care. Available evidence suggests that both reperfusion and neuroprotection are important to ensure a favorable outcome of treatment. In the context of neuroprotection, considerable interest are peptides with neuroprotective properties. A recent randomized controlled trial of the Cellex® showed positive results for treatment of severe patients with acute cerebral circulation disorders with less favorable outcomes and the highest direct medical costs, which makes the question of assessing the pharmacoeconomic properties of this drug relevant in the light of new data. *Objective.* To conduct a clinical and economic analysis of treatment outcomes for Cellex® and therapeutic alternatives used in patients with Acute cerebral circulation disorders and early rehabilitation period of the disease within the framework of the state guarantee programs of free medical care. *Methodology.* Pharmacoeconomic modeling, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis. *Results.* Established that the use of Cellex® in the context of Russian practice in patients corresponding to the characteristics of the target population of this pharmacoeconomic study leads to reduce the budget burden by 26 % for 1 year, reaching 46 % at 4 years. The cost-effectiveness analysis indicates that Cellex® leads to greater efficiency in the use of health resources. The sensitivity analysis confirms the stability of this result to a change in the market situation, expressed in an increase in the price of Cellex® preparation to 25 % inclusive. This indicates a high pharmacoeconomic feasibility of Cellex® in the context of therapy the ischemic form of acute cerebral circulation disorders in Russian Federation.

Keywords: Cellex, ischemic stroke, acute cerebral circulation disorders, pharmacoeconomics, modeling, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения препарата Целлекс® при лечении ишемического инсульта // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:25-34. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10035.

For citations:

Cheberda AE, Belousov DYU. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya preparata Celleks® pri lechenii ishemicheskogo insul'ta. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of Cellex® in the treatment of ischemic stroke. *Good Clinical Practice*] 2018;1:25-34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10035.

Введение

Одной из важнейших проблем современного здравоохранения (как в Российской Федерации (РФ), так и за рубежом) по-прежнему остаётся острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), поскольку данное заболевание остаётся одной из основных причин преждевременной смерти, длительной заболеваемости и инвалидизации [8, 32, 35]. При этом на ОНМК по ишемическому типу (ишемический инсульт, инфаркт мозга) приходится более 80 % процентов всех инсультов [7] и подавляющее большинство всех связанных с ОНМК случаев инвалидизации в РФ [5, 22]. Объём эпидемиологических данных о распространённости инсульта в РФ ограничен, заболеваемость инсультом в целом в РФ составляет ориентировочно 450 тыс. случаев в год [7, 9, 13] (соответственно заболеваемость ишемическим инсультом составляет 360 тысяч случаев в год). При этом около трети инсультов характеризуются тяжёлым течением [7, 9, 13, 31].

Потери государства от инсульта составляют не менее 304 млрд руб. в год [13]. Лечение ОНМК ишемического типа складывается из госпитализации в профильный стационар, проведения базисной и специфической терапии ишемического инсульта, определения и проведения мер ранней вторичной профилактики инсульта и обеспечения реабилитации и ранней активации пациентов, при этом стратегическое значение имеют адекватная, своевременная реперфузия и нейтропротекция [13, 33, 38]. В контексте нейтропротекции большой интерес представляют препараты пептидного происхождения, обладающие нейтропротективными свойствами [2–4, 11, 12, 18, 24, 35]. Проведённое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (РКИ) препарата Целлекс® [18] показало важные результаты в отношении терапии тяжёлых пациентов с ишемическим ОНМК, которым присущи наименее благоприятные исходы и наибольший объём прямых медицинских затрат на лечение и реабилитацию.

Это делает актуальным вопрос об оценке фармакоэкономических свойств этого препарата в свете новых данных, ставший предметом настоящего фармакоэкономического исследования.

Цель исследования

Проведение клинко-экономического анализа результатов лечения препарата Целлекс® и терапевтических альтернатив у пациентов с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Поиск и анализ исследований о клинической эффективности и безопасности сравниваемых терапевтических альтернатив.
2. Расчёт затрат на проведение терапии ОНМК в рамках ПГГ.
3. Расчёт прямых медицинских затрат на ведение пациентов с ОНМК в рамках ПГГ.
4. Расчёт прямых медицинских затрат на терапию серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) и побочных эффектов сравниваемых видов терапии в рамках ПГГ.
5. Разработка клинко-экономической модели терапии препаратом Целлекс® и препаратами сравнения, учитывающей данные о клинической эффективности и безопасности из доступных РКИ, а также смоделированные данные исходов лечения.

Методология исследования

Данное фармакоэкономическое исследование проведено в соответствии с отраслевым стандартом «Клинко-экономические исследования», применяемым в РФ [17] и действующими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [15, 16].

При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); анализ исходов; определение критериев эффективности и безопасности; проведение анализа затрат; проведение анализов «затраты–эффективность» и «влияния на бюджет», анализа чувствительности; формирование выводов.

В рамках данной методологии был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам терапии ОНМК ишемического типа.

Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «stroke», «ischemic stroke», «prognosis», «brain», «mRS», «NIHSS» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения сравниваемых комбинированных препаратов в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения ОНМК, а также публикации, посвящённые разработке методологии прогнозирования раннесрочных, среднесрочных и долгосрочных исходов (как в плане функционального статуса, так и в плане частоты повторных сердечно-сосудистых событий и величины потребности в реабилитационном пособии) на основании ранних (до 31 дня) исходов лечения.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ОНМК.

Целевой популяцией являлись российские пациенты старше 60 лет с ОНМК ишемического типа в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе было по 1 000 больных для нужд анализа «затраты–эффективность». Для анализа «влияния на бюджет» использовалась численность популяции, рассчитанная на основании эпидемиологических данных о распространённости ОНМК в РФ.

Перспектива анализа с точки зрения системы здравоохранения РФ, в рамках ППГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом.

Основной аудиторией являются врачи-терапевты, врачи-неврологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. Исследование проводилось со следующими горизонтами: 3 мес., 1 год и 4 года, что связано с особенностями существующей методологии прогнозирования долгосрочных исходов инсульта на основании ранних результатов терапии.

Сравниваемые терапевтические альтернативы. В качестве сравниваемых терапевтических альтернатив в данном исследовании выступали:

- «рутинная практика» терапии больных с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания (включая базовую терапию на основании действующего Стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [23]);
- терапия ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания с использованием препарата Целлекс®; препарат назначался вместе с другими препаратами и мероприятиями, входящими в Стандарт [23], подкожно по 0,1 мг (1 мл) один раз в сутки, утром или днём, в течение 10 дней, начиная с первого дня госпитализации.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: в ходе анализа существующей медицинской литературы, при поддержке заказчика было выявлено одно современное, высококачественное РКИ [18], содержащее данные, необходимые для осуществления прогнозирования исходов с помощью методологии, описанной Kissela B. et al. [36].

Данное РКИ обладает высокой релевантностью ввиду того, что оно посвящено непосредственно терапии с добавлением препарата Целлекс® в сравнении с терапией в рамках рутинной клинической практики в РФ и предоставляет необходимую информацию для моделирования сравнительно долгосрочных исходов.

Это исследование было использовано в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив.

Критерии оценки эффективности. В качестве критерия эффективности для фармакоэкономического анализа была выбрана точка, отражающая среднее улучшение (уменьшение) показателя по модифицированной шкале Рэнкина, т. к. показатели по шкале Рэнкина являются распространённым и широко валидированным инструментом оценки независимости, инвалидизации пациентов и нуждаемости во внешней помощи. В контексте данного исследования «улучшение (уменьшение) показателя по модифицированной шкале Рэнкина» считалось «суррогатной» точкой [30]. Величина уменьшения относительно исходного (на момент поступления) показателя по данной шкале отражает то, насколько проводимая терапия смогла улучшить общее состояние пациента. Таким образом, данная точка оценки исходов лечения обладает существенной значимостью как с позиции интересов пациента, так и с позиции системы здравоохранения.

Также был выполнен анализ эффективности с использованием конечной точки [30] — «число больных, достигших балл 3 и ниже по шкале Рэнкина». Поскольку балл выше 3 по шкале Рэнкина фактически эквивалентен инвалидности 1-й группы (пациент не может самостоятельно себя обслуживать, не может быть оставлен по месту проживания один на длительный срок [14]), данный показатель является высокозначимой конечной точкой как для пациента, так и для государства в целом и системы здравоохранения, и может рассматриваться как конечная точка популяционного уровня [30].

Критерии безопасности. Поскольку в ходе РКИ было установлено, что препарат Целлекс® характеризуется «благоприятным профилем безопасности, сравнимым с плацебо» [18], включение в модель учёта стоимости компенсации СНЯ не потребовалось.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [6], а также тарифов МГФОМС на медицинские услуги [25]. Для препаратов, данные о цене на которые отсутствуют в вышеназванных источниках, но которые входят в Стандарт [23], использовалось среднее значение цены по данным ресурса artekamos.ru [10]. Для оценки стоимости реабилитационных мероприятий использовалась стоимость койко-дня учреждения реабилитационного профиля, установленная программой государственных гарантий Москвы, которая составляет 2 537,24 руб. [19].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие стоимости:

- стоимость курса терапии ОНМК ишемического типа на основании действующего Стандарта [23];
- стоимость реабилитационных мероприятий.

Модель также учитывала стоимость инвалидизации [20, 21, 26, 27], включавшую:

- фиксированную доплату к страховой пенсии для инвалида I группы, равную 9 965,8 руб.;
- федеральную доплату, равную 4 700 руб.;
- ежемесячную денежную выплату (ЕДВ), равную 3 626,98 руб.;
- денежное выражение набора социальных услуг (НСУ), равное 1 075 руб.;
- выплату по уходу за инвалидом, не способным к самообслуживанию, равную 1 200 руб.

Обзор клинико-экономической модели

Для каждой из перечисленных выше терапевтических альтернатив формировалась симулируемая группа численностью 1 000 пациентов. После этого каждая симулируемая группа включалась в модель «дерево принятия решения» (рис. 1) для анализа динамики состояния пациентов и оценки исходов терапии, которые проводились до окончания горизонта моделирования. Данный тип модели был выбран по причине того, что опубликованный в рецензируемой медицинской литературе инструмент моделирования долгосрочных и ранних исходов инсульта учитывает фактор времени (и имеет строго заданные сроки прогнозирования — 3 мес и 4 года) [36], что позволило использовать его в качестве элемента модели «дерево принятия решения» и избежать дополнительных допущений и искажений, связанных с преобразованием инструмента, дающего прогноз для фиксированных разноразмерных сроков



Рис. 1. Обобщённое представление модели

(3 мес. и 4 года) в типичную Марковскую модель. При создании модели учитывались особенности процесса разработки биологических и медицинских моделей [39].

Поскольку смертность от инсульта зависит от большого числа факторов клинической практики, которые различаются между российской и зарубежной практикой, и поскольку каждый предыдущий инсульт оказывает существенное влияние на течение и исход последующих [36], модель не учитывала смертельные исходы и возможность возникновения множественных повторных ОНМК (за время моделирования у пациента мог развиваться только один повторный эпизод ОНМК).

Модель учитывала ожидаемую продолжительность реабилитации (на основании исследования *Yang C.P. et al.*, устанавливающего связь между показателями по шкале Рэнкина и продолжительностью реабилитации [40]). Модель также учитывала вероятность наступления повторного инсульта в раннем (до 31 дня после того, как пациент выпишется из лечебного учреждения) периоде, на основании описанной в литературе связи [37] между вероятностью повторного инсульта и значениями по модифицированной шкале Рэнкина, которые наблюдаются на момент завершения основного курса лечения. При возникновении повторного инсульта пациенты полностью проходят повторный курс лечения, однако, в соответствии с методологией оценки долгосрочного прогноза [36], неблагоприятное влияние предшествующего инсульта учитывается.

Ключевые допущения модели:

- Моделирование смертности выходит за рамки данного исследования.
- Повторный инсульт может развиваться только один раз за время моделирования.
- Для нужд анализа «затраты–эффективность» считается, что показатели в конце первого года соответствуют таковым на 3 месяцах после реабилитации после последнего инсульта. Допущение является консервативным, т. к. используемый алгоритм моделирования исходов [36] указывает на улучшение показателей с течением времени.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ «затраты–эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [29]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis /BIA) позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [1, 28].

Результат анализа «влияния на бюджет» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат анализа «влияния на бюджет» равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

В рамках данного исследования при анализе BIA расчёт проводился на всю популяцию пациентов в РФ, имеющих тяжёлое течение ОНМК ишемического типа.

Анализ чувствительности. Проведён однофакторный анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте

цены на препарат Целлекс®. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25 % с шагом в 5 %. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт показателя CER и BIA.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг и препаратов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5 % [17].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2017 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании [18], осуществлялось прямое сравнение исследуемых терапевтических альтернатив. Поскольку при наличии возможности желательно использовать результаты прямых сравнений, данные о величине влияния сравниваемых терапевтических альтернатив на клинический исход, выраженный в динамике изменений по шкале Рэнкина, основывались на данном исследовании. Это исследование послужило источником показателя тяжести инсульта по NIHSS при поступлении (необходимого для проведения прогностических расчётов), на основании которых для моделирования была отобрана когорта пациентов с тяжёлым инсультом.

Таблица 1

Средние показатели по шкале Рэнкина при поступлении, через 3 нед., а также через 3 мес. и через 4 года (на основании моделирования)

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
NIHSS при поступлении	17 [18]	17 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина при поступлении	4 [18]	4 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания стационарной терапии (через 3 нед.)	2,7 [18]	3,6 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца (на основании моделирования)	2,8	3,4
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 4 года с дисконтированием (на основании моделирования)	1,9	2,3

Примечания: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (Шкала инсульта Национального института здоровья); [] — источник.

Таблица 2

Улучшение показателей по шкале Рэнкина и число пациентов, избежавших инвалидизации

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Улучшение показателей по шкале Рэнкина через 3 месяца (в среднем)*	1,1	0,5
Улучшение показателей по шкале Рэнкина через 4 года (в среднем)*	2,0	1,6
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности 1 группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)*	772	375

Примечание: * — более высокое значение означает больший клинический эффект.

В качестве показателей тяжёлого инсульта выступали полученные в РКИ [18]: средний балл NIHSS, равный 17 и средний балл по шкале Рэнкина, равный 4.

В ходе вышеописанного исследования было установлено, что среди данной когорты пациентов наблюдается статистически значимое превосходство препарата Целлекс® в плане показателей по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки из стационара (через 3 нед. с момента поступления) [18], что позволило выполнить анализ «затраты–эффективность».

Показатели при поступлении, после выписки из стационара (через 3 нед.), а также прогнозируемые исходы на основе моделирования приведены в табл. 1 и 2.

Следует заметить, что полученный эффект несколько меньше, чем можно было бы ожидать на основании самого лишь математического аппарата прогнозирования исходов Kissela B., et al., положенного в основу данной модели и предполагающего более выраженное улучшение показателей на отрезке между сроком 3 мес и 4 года [36]. Это связано с тем фактом, что в данной модели описанный Kissela B., et al. аппарат прогнозирования исходов был дополнен с целью учёта вероятности возникновения раннего повторного инсульта [37]. Это приводит к некоторому снижению среднего результата в обеих симулируемых группах (с сохранением преимущества в группе препарата Целлекс®).

Прямые медицинские затраты. На основании моделирования был проведён расчёт прямых медицинских затрат для сравниваемых терапевтических альтернатив, результаты которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прямые медицинские затраты на 1 000 пациентов (инсульт + реабилитация, без учёта инвалидности), руб.

Прямые медицинские затраты	Целлекс®	Рутинная практика
Терапия первого инсульта, руб.	107 977 306	93 940 088
Реабилитация в связи с первым инсультом, руб.	120 894 411	137 010 960
Терапия повторного инсульта, руб.	8 197 637	9 232 431
Реабилитация в связи с повторным инсультом, руб.	9 178 303	13 465 437
ИТОГО:	246 247 657 (–3 %)	253 648 916

Полученные результаты указывают, что терапевтическая альтернатива с использованием препарата Целлекс® сопряжена со снижением прямых медицинских затрат (величина экономии при использовании Целлекса® в контексте стоимости годового лечения с учётом вероятностей возникновения повторного инсульта и влияния на потребность в реабилитационных мероприятиях составляет 3 %).

Это связано со снижением продолжительности реабилитации и уменьшением вероятности дорогостоящих повторных инсультов.

Также по описанной выше методологии был проведён расчёт прямых затрат, связанных с инвалидизацией (на 1 год и на 4 года), результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Прямые затраты на 1 000 пациентов в связи с инвалидностью, за 1 год и за 4 года, руб.

Год терапии	Целлекс®	Рутинная практика
1 год	56 273 446	154 258 350
4 года	225 093 784	617 033 400

Как видно из табл. 4, прямые затраты (в связи с инвалидностью за 1 год применения препарата Целлекс® по сравнению с рутинной практикой) будут снижены на 63,5 %. Это объясняется существенным уменьшением числа пациентов, у которых развились стойкие нарушения, исключающие возможность самообслуживания.

Анализ «затраты–эффективность». На основании описанной ранее модели было выполнено моделирование с последующим анализом «затраты–эффективность» на основе описанных выше критериев эффективности, результаты которого представлены в табл. 5–8.

Таблица 5

Анализ «затраты–эффективность»: критерий эффективности — улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем), расчёт на 1 год на 1 000 пациентов

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	302 521 105	407 907 268
Улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем)	1, 1158	0,5614
CER, руб.	271 124 848	726 589 361

Таблица 6

Анализ «затраты–эффективность»: критерий эффективности — «улучшение показателей по шкале Рэнкина», расчёт на 4 года на 1 000 пациентов (с дисконтированием)

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	404 116 370	746 501 252
Улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем)	2,0911	1,6674
CER, руб.	193 251 519	447 681 702

Таблица 7

Анализ «затраты–эффективность»:
критерий эффективности — «число пациентов, избежавших инвалидности I группы», расчёт на 1 год

Показатели	Целлекс	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	302 521 105	407 907 268
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности I группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)	772	375
CER, руб.	391 867	1 087 753

Таблица 8

Анализ «затраты–эффективность»:
критерий эффективности — «число пациентов, избежавших инвалидности I группы», расчёт на 4 года (с дисконтированием)

Показатели	Целлекс*	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	404 116 370	746 501 252
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности I группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)	772	375
CER, руб.	523 467	1 990 670

Как видно из представленных табл. 5–8, терапевтическая альтернатива с использованием препарата Целлекс® обладает наибольшей эффективностью затрат (наименьшим показателем CER) на всех сроках моделирования и для всех использованных вариантов критериев эффективности, несмотря на консервативное допущение в отношении улучшения показателей по шкале Рэнкина в течении 1 года. Применение препарата также сопряжено со снижением прямых медицинских затрат на всех сроках моделирования и для всех использованных вариантов критериев эффективности, что позволяет говорить о превосходстве схемы лечения с использованием препарата Целлекс®.

Анализ «влияния на бюджет». По описанной выше методологии был проведён расчёт анализа «влияния на бюджет», рассчитанный на симулируемую популяцию, численно равную числу российских пациентов с ОНМК ишемического типа с тяжёлым течением (120 000 человек) [7, 9, 13, 31].

Результаты ВИА представлены в табл. 9.

Полученный результат указывает, что переход на препарат Целлекс® сопряжён с существенной экономией бюджетных средств, достигающей более 12 млрд руб. в течение первого года (что означает экономию 26 % бюджетных средств) при условии его приме-

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет», руб.

Показатели	Целлекс	Рутинная практика
Год 1	36 302 532 228	48 948 871 615
Год 4	48 493 963 895	89 580 149 344
Разница симулируемых групп на 1 году	–12 646 339 387 (–26 %)	—
Разница симулируемых групп на 4 году	–41 086 185 449 (–46 %)	—

ния у всей популяции больных, и более 41 млрд руб. за 4 года (46 % экономии) на момент окончания моделирования.

Анализ чувствительности. Для того, чтобы оценить устойчивость результатов моделирования к изменению рыночной ситуации был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена препарата Целлекс® постепенно повышалась на 5 %, до достижения порога в 25 % либо до возникновения качественных изменений в результатах модели.

На каждом этапе производился перерасчёт СЕА и ВИА. Качественного изменения результатов не произошло, даже после достижения порога в 25 %, что указывает на высокую устойчивость полученного результата к изменению рыночной ситуации.

Основные выводы

Проведённое моделирование схем лечения ОНМК ишемического типа в рамках рутинной практики и с помощью терапевтической схемы, включающей препарат Целлекс® показало, что:

- включение препарата Целлекс® в схему лечения приводит к снижению прямых медицинских затрат, прежде всего ввиду уменьшения продолжительности реабилитации и числа инвалидизированных пациентов;
- применение препарата Целлекс® сопряжено с большей клинической эффективностью, как в плане улучшения показателей по шкале Рэнкина, так и в плане увеличения числа пациентов, избежавших инвалидизации.

Таким образом, схема лечения с применением препарата Целлекс® обладает наибольшей эффективностью затрат в рамках анализа «затраты–эффективность».

Анализ влияния на бюджет указывает, что использование схем, включающих Целлекс®, позволяет добиться снижения бюджетного бремени на 26 % на 1-м году, достигающего 46 % на 4-м году.

Полученные результаты позволяют утверждать, что включение препарата Целлекс® в схемы терапии инсульта является целесообразным, так как препарат обладает существенными фармакоэкономическими

преимуществами и способен обеспечить более эффективное использование средств системы здравоохранения РФ и более благоприятные исходы лечения.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- при построении математического аппарата исследования использовался ряд зарубежных исследований,

результаты которых могут не в полной мере отражать особенности российской популяции пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было осуществлено при поддержке фармацевтической компании АО «Фарм-Синтез».

Участие авторов. Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеберда Алексей Евгеньевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Cheberda Alexey

Corresponding author

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Belousov Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований» // М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
2. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А. и др. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта // Медицинский совет. 2016; 11: 26–31.
3. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горюжа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // ЖНИП им. С.С. Корсакова. 2016; 5: 33–37.
4. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии // ЖНИП им. С.С. Корсакова. 2015; 9(2): 60–63.
5. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом // СПб.: Фолиант. – 2005.
6. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 20.03.2018).
7. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. // Журнал невропатологии и психиатр. (приложение «Инсульт»). 2003; 9: 3–10.
8. Денисова Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011; 3: 8–15.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова // М.: МЕДпресс-информ, 2008.
10. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения 20.03.2018).

11. Камчатнов П.Р., Чузунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом // Фарматека. 2014; 9: 33–38.
12. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Умарова Х.Я. и др. Результаты применения Целлекса у больных ишемическим инсультом // Фарматека. 2015; 19: 52–57.
13. Котов С.В., Стаховская Л.В., Исакова Е.В., Иванова Г.Е. и др. Инсульт. Руководство для врачей; под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. // М.: МИА. – 2013. – С. 400.
14. Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации // Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 8–13. DOI: 10.1007/s11255-013-0509-9
15. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [Электронный ресурс]. Москва: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2016. URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения 21.03.2018).
16. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. Москва: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2016. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения 21.03.2018).
17. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002.
18. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу № TSEL-IV-2013 «Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. АО «Фарм-Синтез». – М.: 2018 г.

19. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2016 г. № 935-ПП «О территориальной программе государственных гарантий Бесплатного оказания гражданам гражданской помощи в городе Москве на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» (в ред. постановления Правительства Москвы от 11.07.2017 № 462-ПП).
20. Постановление Правительства Российской Федерации № 95 от 20 февраля 2006 г. № 95 (ред. от 24.01.2018) «О порядке и условиях признания лица инвалидом».
21. Постановление Правительства РФ от 04.06.2007 № 343 (ред. от 02.06.2016) «Об осуществлении ежемесячных компенсационных выплат неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за инвалидом I группы (за исключением инвалидов с детства I группы), а также за престарелым, нуждающимся по заключению лечебного учреждения в постоянном постороннем уходе либо достигшим возраста 80 лет».
22. Скорцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. 2001; 6(3): 4–6.
23. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Утвержден приказом МЗ РФ №1740н от 29 декабря 2012 г.
24. Танашия М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейротекции влечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2016; 1: 16–21.
25. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год от «29» декабря 2017 года, с приложениями, г. Москва [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompnani/tarifi> (дата обращения 25.01.2018).
26. Федеральный закон «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» от 15.12.2001 № 166-ФЗ.
27. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
28. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М., 2011.
29. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3–8.

30. Язудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях. // Фармакоэкономика. 2010; 2:12–18.
31. Canadian Stroke Network: The quality of stroke care in Canada. 2011–Ottawa (ON) Available at: <http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2011/06/QoS-EN1.pdf> (дата обращения 20.03.2018).
32. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. Circ Res. 2017; 120: 439–448.
33. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee // Cerebrovasc Dis. 2008; 25: 457–507.
34. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. J. Neural Transm. Suppl. 1998; 53: 363–72.
35. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. Stroke. 2013; 44: 123–125.
36. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, et al. Clinical Prediction of Functional Outcome after Ischemic Stroke: The Surprising Importance of Periventricular White Matter Disease and Race // Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009; 40(2): 530–536.
37. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. Eur J Neurol. 2016; 23: 361–367.
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49: e46.
39. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. The MIT Press, 2008; Cambridge, Massachusetts, USA.
40. Yang CP, Finestone HM, Chen PY. Psychosocial determinants of longer length of stay on a Canadian stroke inpatient rehabilitation unit. Int J Phys Med Rehabil. 2015; 3:281.

References

1. Belousov YuB, Komarova VP, Belousov DYU. Uchebnoe posobie "Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy" [Textbook "Fundamentals of Pharmacoeconomic Research"]. Moscow. 2000. Nacionalnyy fond sodejstviya nauchnym i klinicheskim issledovaniyam pri RGMU. (In Russ)
2. Belskaya GN, Pizova NV, Sokolov MA i dr. Vliyani enejprotektivnoy terapii na techenie cerebralnogo insulta. [Influence of neuroprotective therapy on the course of cerebral stroke]. Medicinskij sovet. 2016;11:26–31. (In Russ)
3. Belskaya GN, Chuprina SE, Vorobev AA, Gorozha EN, Butorakina TL, Sokolov MA, Izmailov IA. Kognitivnye narusheniya pri insulte vozmozhnosti medikamentoznoy korektsii [Cognitive impairment in stroke: the possibility of drug correction]. ZhNIP im S.S. Korsakova. 2016;5:33–37. (In Russ)
4. Belskaya GN, Krylova LG, Sokolov MA, Izmailov IA. Vozmozhnosti korektsii rechevykh rasstrojstv v Ostrom periode ishemiceskogo insulta s pomoshchyu nejprotektivnoy terapii. [Opportunities for correcting speech disorders in the acute period of ischemic stroke with the help of neuroprotective therapy] ZhNIP im SS Korsakova. Insult. 2015;9(2):60–63. (In Russ)
5. Vilenskij BS. Sovremennaya taktika borby s insultom [Modern tactics to combat stroke]. SPb.: Foliant – 2005.
6. Gosudarstvennyy reestr predelnykh otprusknykh cen [State register of maximum selling prices] Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
7. Gusev EI. Problema insulta v Rossii [The problem of stroke in Russia]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. (prilozhenie. Insult). 2003;9:3–10. (In Russ)
8. Denisova EV. Aktualnye voprosy epidemiologii i osushtvleniya zabolevaniy golovnogo mozga v mire. [Topical issues of the epidemiology of cerebrovascular diseases in the world]. Vestnik obshchestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya Dalnego Vostoka Rossii. 2011;3:8–15. (In Russ)
9. Insult: diagnostika lechenie profilaktika. [Stroke: diagnosis, treatment, prevention] Pod red ZA Suslinoj, MA. Piradova. M.: MEDpress-inform, 2008 g. (In Russ)
10. Informacionnyj servis aptekamos.ru [Information service "apteka.mos.ru"]. Available at: <http://apteka.mos.ru/>
11. Kamchatnov PR, Chugunov AV. Metabolicheskaya terapiya v vedenii bolnogo ishemiceskim insultom. [Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke]. Farmateka. 2014;9:33–38. (In Russ)
12. Kamchatnov PR, Izmailov IA, UmarovaHYa i dr. Rezultaty primeneniya Celleksa u bolnyh ishemiceskim insultom. [Results of Cellex application in patients with ischemic stroke]. Farmateka. 2015;19:52–57. (In Russ)

13. Kotov SV, Stahovskaya LV, Isakova EV, Ivanova GE i dr. Insult. Rukovodstvo dlya vrachej [Stroke. A guide for doctors]; pod red. LV Stahovskoj, SV Kotova. M.: MIA, 2013; 400. (In Russ)
14. Mel'nikova EV, Shmonin AA, Mal'ceva MN, Ivanova GE. Modificirovannaya shkala Rehnkina – universal'nyj instrument ocenki nezavisimosti i invalidizatsii pacientov v medicinskoj reabilitatsii [The modified Rankin scale is a universal tool for assessing the independence and disability of patients in medical rehabilitation]. Consilium Medicum. 2017;19 (2.1):8–13. (In Russ)
15. Metodicheskie rekomendatsii FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii po ocnke vliyaniya na byudzet v ramkah realizatsii Programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi [Methodical recommendations of FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia to budget impact analysis as a part of the implementation of the State Program of guarantees for free provision of medical care to citizens]. Moscow: FGBU "CEHKKMP" MinzdravaRossii, 2016. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (In Russ)
16. Metodicheskie rekomendatsii FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ehkonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata [Methodical recommendations of FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product]. Moscow: FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii, 2016. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (In Russ)
17. Otrastolevoj standart "Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya" [Industry standard "Clinical and economic research. General provisions"] Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002. No163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ)
18. Otchet o rezul'tatah klinicheskogo issledovaniya po protokolu No TSEL-IV-2013 "Dvoynoe slepoe placebo kontroliruemoje randomizirovannoe multitsentrovoye klinicheskoye issledovanie effektivnosti preparata Celleks v lechenii bol'nyh s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrascheniya po ishemiceskomu tipu. AO "Farm-Sintez". M. 2018 [Report on the results of the clinical trial according to the protocol No. TSEL-IV-2013 "Double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter clinical trial of the effectiveness of the Cellex preparation in the treatment of patients with acute cerebrovascular disorders by ischemic type. JSC "Farm Sintez" Moscow. 2018] (In Russ)
19. Postanovlenie Pravitel'stva Moskvyy ot 23 dekabrya 2016 g. No 935-PP "O territorial'noj programme gosudarstvennyh garantij Besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi v gorode Moskve na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov" (vred. Postanovleniya Pravitel'stva Moskvyy ot 11.07.2017 No 462-PP). ["On the territorial program of state guarantees for free medical assistance to Moscow citizens for 2017 and for the planning period 2018 and 2019"] (In Russ)

20. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii No 95 ot 20 fevralya 2006 g. No 95 (red. ot 24.01.2018) "O poryadke i usloviyah priznaniya lica invalidom". [On the procedure and conditions for the recognition of a person with a disability] (In Russ)
21. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 04.06.2007 No 343 (red. ot 02.06.2016) "Ob osushchestvlenii ezhemesyachnykh kompensacionnykh vyplat nerabotayushchim trudospobnym licam, osushchestvlyayushchim uhod za invalidom I gruppy (za iskl'yucheniem invalidov s detstva I gruppy), a takzhe za prestarelymi, nuzhdayushimsya po zaklyucheniyu lechebnogo uchrezhdeniya v postoyannom postoronnem uhode libo dostigshim vozrasta 80 let". [On the implementation of monthly compensatory payments to unemployed able-bodied persons caring for a disabled person of the 1st group (with the exception of invalids from the childhood of the I group), as well as for the elderly who need a permanent care facility or who have reached the age of 80 years] (In Russ)
22. Skvortsova VI. Ishemicheski jinsult: patogenezhishemii, terapevticheskie podhody. [Ischemic stroke: the pathogenesis of ischemia, therapeutic approaches.] *Nevrologicheskij zhurnal*. 2001;(3):4–6. (In Russ)
23. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoschi pri infarkte mozga. [Standard of specialized medical care for cerebral infarction.] *Utverzhdyonprikazom MZ RF No 1740n ot 29 dekabrya 2012*. (In Russ)
24. Tanashyan MM, Domashenko MA. Novye vozmozhnosti nejroprotekcii vlechenii pacientov s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya. [New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute cerebral disorders.] *Nervous diseases*. 2016, 1: 16–21]. *Nervnyyebolezni*. 2016;1:16–21. (In Russ)
25. Tarifnoe soglasenie na oplatumedicinskoj pomoschi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvyna 2018 god ot "29" dekabrya 2017 goda, s prilozheniyami, g. Moskva [Tariff agreement for the payment of medical assistance provided under the territorial program of compulsory medical insurance of Moscow in 2018 from "29" December 2017]. Available at: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>. (In Russ)
26. Federal'nyj zakon "O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossijskoj Federacii" [Federal Law "On State Pensions in the Russian Federation"] ot 15.12.2001 No 166-FZ. (In Russ)
27. Federal'nyj zakon "O social'noj zaschite invalidov v Rossijskoj Federacii". ["On the social protection of disabled people in the Russian Federation"]. Ot 24 noyabrya 1995 g. No 181-FZ. (In Russ)
28. Habriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Metodologicheskie osnovy farmakoehtkonomicheskogo analiza. [Methodological bases of pharmacoeconomic analysis]. Moscow. 2011. (In Russ)
29. Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Metodologiya analiza "zatraty-ehffektivnost" pri provedenii farmakoehtkonomicheskikh issledovaniy. [Methodology of "cost-effectiveness" analysis in conducting pharmacoeconomic studies.] *Farmakoehtkonomika. Sovremennaya farmakoehtkonomika i farmakoehtpidemiologiya*. 2012;4:3–8. (In Russ)
30. Yagudina RI, Chibilyaev VA. Ispol'zovanie konechnykh i surrogatnykh toчек v farmakoehtkonomicheskikh issledovaniyah. [Use of terminal and surrogate points in pharmacoeconomic studies]. *Farmakoehtkonomika*. 2010;2:12–18. (In Russ)
31. Canadian Stroke Network: The quality of stroke care in Canada. 2011–Ottawa (ON) Available at: <http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2011/06/QoS-EN1.pdf>
32. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120:439–448.
33. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
34. Hutter-Paier B, Grygar E, Fruhwirth M, Temmel I, Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. *J. Neural Transm. Suppl*. 1998;53:363–72.
35. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. *Stroke*. 2013;44:123–125.
36. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, et al. Clinical Prediction of Functional Outcome after Ischemic Stroke: The Surprising Importance of Periventricular White Matter Disease and Race. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(2):530–536.
37. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol*. 2016;23:361–367.
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49:e46.
39. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. The MIT Press, 2008; Cambridge, Massachusetts, USA.
40. Yang CP, Finestone HM, Chen PY. Psychosocial determinants of longer length of stay on a Canadian stroke inpatient rehabilitation unit. *Int J Phys Med Rehabil*. 2015;3:281.