

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином

Чуканова Е. И.¹, Гусев Е. И.¹, Белоусов Д. Ю.², Репьев А. П.³, Белоусов Ю. Б.⁴

¹ — кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

³ — Представительство компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия

⁴ — кафедра клинической фармакологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Введение

При обсуждении содержания протокола ведения больных и стандартов медицинской помощи с острым ишемическим инсультом наиболее активные споры возникают по поводу применения препаратов, обладающих свойствами нейропротекторов, таких как Церебролизин («ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ»). Он мало оценивался в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), однако широко применяется в отечественной клинической практике.

При поиске РКИ с Церебролизинном было обнаружено три РКИ, посвящённых изучению эффективности его при остром ишемическом инсульте: два отечественных (многоцентровое открытое сравнительное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ) и одно зарубежное (плацебо-контролируемое РКИ).

В отечественное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *Скворцовой В. И. и соавт.* (2004 г.) было включено 36 пациентов с острым ишемическим инсультом, Церебролизин назначался в дозах 10 и 50 мл/сут в течение 10 дней [6]. Исследование проведено с использованием 2-х шкал. Обращает на себя внимание, что в исследовании было мало больных — всего 36 человек, из них 24 получали Церебролизин, и была обнаружена лишь тенденция к более быстрому улучшению (отсутствие статистически значимой разницы могло быть обусловлено малым числом больных и количеством курсов терапии).

В другом плацебо-контролируемом РКИ, проведённым *Ladurner G. и соавт.* (2005 г.) было уже 146 пациентов (78 и 68 соответственно), а Церебролизин назначался по 50 мл/сут с длительностью лечения 21 день [1]. В нём было применено 5 шкал, а статистически достоверное улучшение показано лишь по 1 шкале. Исследование не было слепым, что повлияло на оценку результатов, особенно при использовании таких инструментов, как шкалы, а больные в основной группе несколько чаще получали антиагреганты (28,2 и 20,6 % соответственно) и психолептики (32,1 и 20,6 %).

В третье многоцентровое открытое сравнительное исследование *Скворцовой В. И. и соавт.* (2006 г.) было включено 138 больных на Церебролизине и 139 группы контроля, применялся препарат в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней. Были использованы 3 шкалы. Показано достоверно более быстрое восстановление после острого ишемического инсульта [6]. Наиболее оптимистичные результаты были при оценке динамики по шкале NIHSS (на 28-е сутки разница составила 1,2 пункта: в группе Церебролизина — $-6,1 \pm 4,1$, в контроле — $-4,9 \pm 3,4$, $p < 0,05$). Однако при трактовке результатов нельзя не вспомнить, что успешным считается лечение при снижении суммы баллов на 4 или достижении 0–1 балла (<http://www.strokecenter.org>).

В сети Интернет (<http://www.strokecenter.org/trials/>) было найдено ещё 2 публикации (тезисы выступлений) по эффективности Церебролизина в остром периоде ишемического инсульта. Одна из них: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое

исследование, выполненное в Венгрии. Оно включало 48 пациентов, Церебролизин назначался в дозе 20 мл/сут в течение 20 дней. Для оценки эффективности использовали 4 шкалы, по одной была получена статистически значимая разница. Другая публикация представляла результаты исследования *Ladurner G.*, 2005 г. [1], уже рассмотренного выше.

В связи с этим вопрос о клинической эффективности и фармакоэкономической целесообразности оставался открытым.

Для ответа на вопрос о целесообразности использования Церебролизина, который является одним из самых часто используемых нейропротекторов, в том числе при инсульте, нами было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование терапии острого периода ишемического инсульта, основные результаты которого представлены ниже.

Цели настоящего исследования

Целью клинической части исследования являлась оценка влияния внутривенного введения 20 мл/сут Церебролизина в течение 10 дней по 2 курса у больных в остром периоде полушарного ишемического инсульта на динамику неврологических проявлений заболевания, качество жизни, инвалидизацию и смертность.

Второстепенной целью являлась фармакоэкономическая оценка целесообразности назначения Церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Задачи исследования

1. Изучение клинической эффективности влияния Церебролизина в дозе 20 мл/сут при лечении пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта.
2. Изучение влияния Церебролизина на качество жизни, инвалидизацию и выживаемость по сравнению с контрольной группой.
3. Проведение анализа безопасности и переносимости Церебролизина в выбранной дозе.
4. Проведение оценки экономической эффективности применения Церебролизина в сравнении со стандартной терапией.

Дизайн и методология исследования

Настоящее исследование представляет собой неинтервенционное рандомизированное контро-

лируемое клинико-экономическое исследование препарата Церебролизин у пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта (код I64 по МКБ-10).

Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ» [12]. Все пациенты дали информированное согласие на участие в наблюдении. Все наблюдаемые были подробно информированы о проводимом исследовании, его целях, безопасности применения препарата Церебролизин, исходя из данных о его составе.

I. В клинической части исследования была оценена эффективность и безопасность Церебролизина с проведением двух курсов лечения, с общим сроком наблюдения 1 год. Исследование выполнялось в соответствии со следующим алгоритмом (табл. 1).

Анализ эффективности проводился по разнице между данными балльной оценки выбранных по дизайну шкал, которые исследовались соответственно протоколу исследования. Первичными параметрами оценки эффективности проведенного исследования были шкалы SF-36, NIHSS и Бартель.

Второстепенными параметрами эффективности явились балльные оценки по шкалам депрессии Гамильтона и шкале малых когнитивных расстройств MMSE.

Безопасность лечения оценивалась посредством наблюдений за изменениями в физическом состоянии (врачебные осмотры), изменениями в основных показателях жизнедеятельности организма, электрокардиограмме и результатах лабораторного контроля, а также при помощи анализа неблагоприятных явлений (НЯ).

Анализ безопасности включал в себя регистрацию НЯ, клинические данные, ЭЭГ, параметры витальных функций, а также остальные параметры, которые отражают безопасность применения препарата.

Отдельно рассматривалась безопасность и переносимость лечения Церебролизином в дозе 20 мл/сут в течение 10 дней в острейшем периоде инсульта и проведением повторного курса лечения данным препаратом на 6-й месяц от начала лечения.

Конечные точки:

- **первичные:**
 - инсульты со смертельным исходом;
 - изменение качества жизни по шкале SF-36;
 - изменения балльной оценки по шкале NIHSS;

Схема настоящего исследования

Визит №	1	2	3	4	5	6
День исследования	1	10	21	185 ± 10	195 ± 10	365 ± 14
Информированное согласие	×					
Критерии включения и исключения	×					
ЭКГ	×			×		×
ЭЭГ	×		×	×		×
КТ/МРТ головного мозга	×					
Основные физикальные обследования	×	×	×	×	×	×
Лабораторные исследования	×		×	×		×
Сопутствующая терапия		×	×	×	×	×
Немедикаментозное лечение		×	×	×	×	×
Сопутствующие нежелательные эффекты		×	×	×	×	×
Наличие госпитализаций				×		×
Прохождение реабилитационного лечения				×		×
Шкала Рэнкин	×	×	×	×	×	×
Шкала NIHSS	×	×	×	×	×	×
Шкала Бартель	×		×	×		×
Шкала депрессии Гамильтона			×	×	×	×
Шкала MMSE			×	×	×	×
Шкала SF-36			×			×
Комплаентность		×		×	×	×
Заполнение фармакоэкономической карты	×		×	×		×

- изменения балльной оценки по шкале Бартель;
- *вторичные:*
 - изменения балльной оценки по шкале депрессии Гамильтона;
 - изменения балльной оценки по шкале малых когнитивных расстройств MMSE.

Критерии включения:

- возраст больных от 45 до 85 лет;
- клиническая картина впервые развившегося полусферного ишемического инсульта с балльной оценкой до 14 баллов (включительно) по шкале NIHSS;
 - визуализированный ишемический очаг в полушариях головного мозга по данным КТ/МРТ;
 - назначение Церебролизина в первые 24 ч от начала развития заболевания;
 - отсутствие лекарственной терапии нейропротекторами до начала включения в исследование (3 мес.);
 - наличие информированного согласия.

Критерии исключения:

- повторный инсульт;

- геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние;
- ишемический инсульт в вертебробазиллярной системе;
- расстройства сознания при поступлении до уровня сопора или комы;
- доинсультная деменция;
- плохо контролируемая артериальная гипертензия с артериальным давлением более 200/100 мм рт. ст.;
- острый инфаркт миокарда;
- наличие у больного застойной сердечной недостаточности ФК II;
- повышение уровня печёночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 1,5 раза;
- содержание креатинина в сыворотке > 132,6 ммоль/л;
- наличие онкологических заболеваний;
- эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
- участие в других клинических исследованиях;

- установленная гиперчувствительность к Церебролизину.

Исключение пациента из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- недобросовестное выполнение предписаний (низкая комплаентность);
- возникновение сопутствующего заболевания, нарушающего выполнение Протокола исследования ввиду его тяжести или требующихся изменений в терапии;
- возникновение серьёзных побочных реакций;
- отсутствие или потеря важных данных исследования.

Сравниваемая терапия

Основная группа — 120 чел. Пациентам, включённым в исследование, в первые сутки инсульта назначается внутривенное введение Церебролизина в дозе 20 мл в течение 10 дней с проведением повторного курса лечения на 6-й месяц от начала заболевания. Препарат разводится в 250 мл физиологического раствора и вводится внутривенно капельно в течение 30 мин. Раствор Церебролизина должен вводиться в день его приготовления. Инфузии Церебролизина следует проводить ежедневно однократно, приблизительно в одно и то же время суток у данного больного.

Лечение пациентов Церебролизином сочетается с назначением Стандарта лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (инфарктом мозга), утверждённого Департаментом здравоохранения Правительства Москвы:

- пентоксифиллин в/в, капельно;
- низкомолекулярные декстраны;
- циннаризин 1 таблетка 3 раза в день;
- глицин 0,3 x 3 раза в день;
- аспирин 100 мг в сутки;
- коррекция АД ингибиторами АПФ и/или индопамидом.

Контрольную группу составляют 120 пациентов с полушарным ишемическим инсультом на стандартной терапии без нейропротекторов. Пациенты контрольной группы получали лечение по Стандарту лечения Департамента здравоохранения Правительства Москвы.

После выписки из стационара (31-е сутки исследования) больным как основной, так и контрольной групп назначается:

А) На постоянный приём:

- аспирин 0,5 г/сут;
- курантил 150 мг/сут;

- коррекция АД — Арифон (2,5 мг/сут), при недостаточной коррекции АД — в сочетании с Энапом (10–20 мг/сут).

Б) На курсовое лечение назначается антиоксидантная терапия (2 раза в год: 1-й курс — после выписки из стационара, 2-й курс — после окончания проведения повторного курса лечения Церебролизином):

- мексидол — 500 мг/сут *per os* — 2 месяца;
- глицин 900 мг/сут — 3 месяца.

Второй курс лечения проводится как пациентам основной, так и контрольной групп на 6-й месяц от начала инсульта, когда повторяется парентеральное аналогичное введение Церебролизина.

Срок наблюдения за пациентами, вошедшими в настоящее исследование — 12 месяцев от начала инсульта.

Запрещённые препараты при стационарном лечении пациентов, включённых в данное исследование. Во время назначения Церебролизина (курс лечения — 10 дней) у пациентов исследуемой группы запрещено применение указанных ниже ноотропов и нейропротекторов:

- винпоцетин (кавинтон),
- пирацетам (ноотропил),
- пикамилон,
- пиритинол,
- энцефабол,
- карнитин хлорид,
- α-липоевая кислота (тиоктацид, берлитион),
- солкосерил (актовегин),
- глиатилин,
- кортексин,
- семакс,
- церебролизат,
- цебрилизин.

Статистический анализ данных. Статистический анализ клинических данных выполнялся с использованием программного продукта «SAS System for Windows» (Выпуск 9.1 TS, Уровень 1 M3, система статистического анализа).

Все статистические тесты оценивались при уровне значимости ДИ 90 и 95 % ($\alpha = 0,05, 0,01$). Все непрерывные переменные были сведены в обычные краткие, описательные статистические таблицы: среднее, среднее квадратичное отклонение (СКО). Тест на соответствие нормальному закону распределения (по критерию Шапиро–Вилка) выполнялся в случае необходимости. В случае дискретных переменных были даны показатели частности.

В случае значительного отклонения от нормального распределения ($p < 0,05$) для принятия решения использовался непараметрический критерий Вил-

коксона. В обратном случае выбирался параметрический метод (t-критерий).

Выполнялся первичный анализ разницы между данными начального уровня и данными 2-го, 3-го, 4-го, 5-го и 6-го визитов по шкалам Рэнкина и NIHSS; данными первичного осмотра и показателями 3-го, 4-го и 6-го визитов по шкале Бартель и анализу данных изначального тестирования во время 3-го визита по сравнению с показателями 4-го, 5-го и 6-го визитов по шкалам депрессии Гамильтона и MMSE. Анализ изменения балльной оценки по шкале качества жизни SF-36 проводился по данным исследований, проведённых на 3-м и 6-м визитах.

В качестве составной части процесса оценки безопасности было проведено сравнение начальных и последующих данных при помощи:

- параметрических и непараметрических критериев для парных выборок непрерывных переменных;
- критерия МакНемара для дихотомических и дихотомизированных переменных.

Была собрана итоговая информация по случаям возникновения НЯ.

II. При проведении фармакоэкономической части исследования был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [4].

Были определены стоимостные характеристики лабораторных, инструментальных исследований, консультаций специалистов, койко-дней, препаратов; проведено сравнение показателей эффективности затрат при применении Церебролизина со стоимостью стандартной терапии; рассчитана экономическая целесообразность препарата; осуществлён анализ чувствительности полученных результатов.

Материалы исследования

Количество пациентов в исследовании составило 240 человек — 116 мужчин и 124 женщины. Исследование было выполнено в четырёх центрах. В основной группе женщин было 55, мужчин — 65, в группе контроля женщин — 69, мужчин — 51 (табл. 2).

Как представлено в табл. 3, встречаемость факторов риска, формирующих патогенетические моменты течения цереброваскулярной патологии, была статистически сопоставима у пациентов как в основной, так и в контрольной группе, за исключением разницы в представленности числа курящих и злоупотребляющих алкоголем. Данное наблюдение, скорее всего, связано с социальным отличием по регионам, в которых проводилось исследование. Привлекает внимание наибольший процент встре-

чаемости у пациентов артериальной гипертонии (91,7 и 95,8%), атеросклероза сосудов мозга и сердца (86,7 и 84,2%). Встречаемость атеросклеротических изменений сосудов нижних конечностей, сахарного диабета II типа и мерцательной аритмии в основной и контрольной группах составили соответственно 34,2–29,2–20 и 30,8–26,7–25,0%. Незначительный процент представленности депрессивных изменений у пациентов как основной, так и контрольной группы (5,8 и 6,7%) при первичном визите по сравнению с данными последующих исследований указывает на низкий процент диагностики данной патологии в практическом здравоохранении.

Результаты клинической части исследования

Анализ первичных критериев эффективности

Наблюдалась статистически значимая разница между начальным уровнем и конечной точкой исследования по шкале SF-36. В табл. 4 показаны результаты проведённого анализа.

У больных, входящих в основную группу (лечение Церебролизином) у показателей балльной оценки SF-36 наблюдалась статистически значимая разница, наиболее выраженная по подшкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

В табл. 5 приведены результаты исследования качества жизни у пациентов основной и контрольной групп в конце лечения в зависимости от физического и психического компонентов здоровья.

В случае анализа всех восьми шкал опросника SF-36 при анализе деления материала по физическому и психологическому профилю здоровья наблюдалась статистически достоверная разница (табл. 5).

При суммарном анализе показателей всех восьми шкал опросника SF-36 также наблюдалась статистически достоверная разница на 20,94 пункта в пользу Церебролизина. В табл. 6 приведён подсчёт общей балльной оценки опросника SF-36 основной и контрольной группы к 12-му месяцу лечения.

Как видно из табл. 7, отражающей динамику показателей балльной оценки по шкале NIHSS, входящей в параметры первичных критериев эффективности, лечение Церебролизином оказывало статистически значимое положительное влияние на динамику неврологического дефицита (разница к 12 месяцу лечения составила –4,5 баллов в пользу Церебролизина).

Таблица 2

Описательная статистика непрерывных демографических переменных

Параметры	Группа	Среднее	Станд. откл.	Ср. откл.
Возраст	Церебролизин	63,27	8,56	7,23
	Контроль	67,55	10,42	8,72
АД систолическое	Церебролизин	159,87	20,57	16,3
	Контроль	164,54	27,97	22,7
АД диастолическое	Церебролизин	93,62	9,7	8,06
	Контроль	93,96	12,95	10,0
Тяжесть инсульта (шкала Рэнкин)	Церебролизин	3,19	0,84	0,66
	Контроль	4,42	0,77	0,67

Таблица 3

Факторы риска у пациентов основной и контрольной групп

Факторы риска	Группа Церебролизина		Контроль	
	N = 120	%	N = 120	%
Индекс массы тела > 30	28	23,3	31	25,8
Инфаркт миокарда в анамнезе	19	15,8	18	15,0
Артериальная гипертония	110	91,7	115	95,8
Атеросклероз сосудов мозга и сердца	104	86,7	101	84,2
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	41	34,2	37	30,8
Гиперхолестеринемия	29	24,2	21	17,5
Мерцательная аритмия	24	20,0	30	25,0
Сахарный диабет II типа	35	29,2	32	26,7
Депрессия	7	5,8	8	6,7
Курение	45	37,5	24	20,0
Злоупотребление алкоголем	26	21,7	16	13,3

Примечание. N — количество пациентов (абсолютные величины).

Как видно из табл. 8, отражающей динамику показателей балльной оценки по шкале Бартель, входящей в параметры первичных критериев эффективности, лечение Церебролизином оказывало статистически значимое положительное влияние на независимость в повседневной жизни (разница в баллах в пользу Церебролизина составила +17,64).

Таким образом, объединяя результаты первичных данных по эффективности за 12 месяцев наблюдения, мы получим, что Церебролизин улучшает качество жизни, снижает неврологический дефицит и увеличивает независимость больных в повседневной жизни (табл. 9).

Анализ вторичных критериев эффективности

В таблицах 10 и 11 приведена динамика показателей вторичных критериев эффективности —

балльной оценки по шкалам депрессии Гамильтона и мини-исследования когнитивного статуса (шкале MMSE).

В соответствии с данными проведенного статистического анализа, наблюдалась значительная разница между начальным уровнем и окончательным врачебным осмотром по шкале Гамильтона (табл. 10). По сравнению с динамикой показателей балльной оценки по данной шкале у пациентов группы контроля отмечена статистически достоверная разница между сравниваемыми группами — 7,68 у основной группы и 16,28 в группе контроля ($p < 0,001$). Среднее улучшение по шкале Гамильтона у пациентов основной группы составило -8,6 пункта.

В соответствии с данными проведенного статистического анализа, наблюдалась значительная разница между начальным уровнем и окончательным врачебным осмотром по шкале MMSE (табл. 11). По

Таблица 4

Динамика показателей балльной оценки опросника SF-36 (3-й и 6-й визит)

	Церебролизин (n = 120)			Контроль (n = 120)		
	Визит 3	Визит 6	P	Визит 3	Визит 6	p
Физическое функционирование (PF)						
Среднее	60,57	92,46	< 0,001	59,8	68,8	> 0,01
СКО	13,32	15,33		21,13	20,64	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)						
Среднее	73,5	84,8	< 0,001	43,5	54,6	> 0,01
СКО	11,3	10,14		21,6	20,35	
Интенсивность боли (BP)						
Среднее	49,9	79,7	< 0,01	48,7	63,4	> 0,01
СКО	17,16	11,18		24,13	23,11	
Общее состояние здоровья (GH)						
Среднее	51,2	78,1	< 0,01	47,2	51,1	> 0,01
СКО	9,2	10,0		16,7	16,0	
Жизненная активность (VT)						
Среднее	46,9	77,5	< 0,001	45,2	53,8	> 0,01
СКО	11,3	9,9		15,43	14,86	
Социальное функционирование (SF)						
Среднее	58,2	81,8	< 0,001	57,9	68,8	> 0,01
СКО	11,7	9,3		24,66	22,72	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)						
Среднее	51,2	81,9	< 0,001	53,8	65,2	> 0,01
СКО	13,4	9,5		25,12	21,36	
Психическое состояние (MH)						
Среднее	51,1	72,9	< 0,01	50,3	55,7	> 0,01
СКО	9,9	10,2		15,76	14,54	

Таблица 5

Показатели опросника SF-36 в конце исследования (12-й месяц) в зависимости от физического и психологического компонентов здоровья

Шкалы SF-36	Церебролизин		Контроль		
	Среднее	СКО	Среднее	СКО	P
Физический компонент здоровья					
PF	92,46	6,46	68,8	8,09	< 0,001
RP	84,8		54,6		
BP	79,7		63,4		
GH	78,1		51,1		
Средние значения	83,77		59,47		
Психологический компонент здоровья					
VT	77,5	4,27	53,8	7,26	< 0,001
SF	81,8		68,8		
RE	81,9		65,2		
MH	72,9		55,7		
Средние значения	78,53		60,87		

Таблица 6

Балльная оценка опросника SF-36 в конце исследования (12-й месяц)

Шкалы опросника SF-36	Церебролизин (n = 120)		Контроль (n = 120)		ДИ (%)
	Среднее	СКО	Среднее	СКО	
PF	92,46	15,33	68,8	20,64	90
RP	84,8	10,14	54,6	20,35	95
BP	79,7	11,18	63,4	23,11	—
GH	78,1	12,0	51,1	10,0	95
VT	77,5	9,9	53,8	14,86	90
SF	81,8	9,3	68,8	22,72	—
RE	81,9	9,5	65,2	21,36	90
MH	72,9	10,2	55,7	14,54	90
Средние значения	81,14	—	60,2	—	—

Таблица 7

Динамика балльной оценки по шкале NIHSS

Балльная оценка по шкале NIHSS	Среднее	Станд. отклон.	Сред. отклон.
<i>Группа Церебролизина</i>			
Визит 1	10,12	4,27	3,25
Визит 2	6,35	3,55	2,84
Визит 3	3,78	2,43	1,92
Визит 4	2,57	2,10	1,71
Визит 6	2,43	2,88	1,70
<i>Контроль</i>			
Визит 1	11,48	5,38	4,52
Визит 2	10,25	5,52	4,64
Визит 3	7,82	5,54	4,48
Визит 4	6,49	4,87	3,91
Визит 6	6,93	5,84	4,76

Таблица 8

Динамика балльной оценки по шкале Бартель

Балльная оценка по шкале Бартель	Среднее	Станд. откл.	Сред. откл.
<i>Основная группа</i>			
Визит 1	48,96	22,4	10,5
Визит 3	72,81	19,80	15,5
Визит 4	88,1	12,3	9,5
Визит 6	92,59	11,1	6,1
<i>Контроль</i>			
Визит 1	40,03	24,9	20,08
Визит 3	62,62	24,94	20,08
Визит 4	75,51	20,71	15,75
Визит 6	74,95	20,53	16,23

Таблица 9

Объединённые данные по первичной эффективности (12 мес.)

Баллы по шкале	Церебролизин	Контроль	Дельта
SF-36 (качество жизни)	81,14	60,2	+20,94
NIHSS (неврологический дефицит)	2,43	6,93	-4,5
Бартель (независимость в повседневной жизни)	92,59	74,95	+17,64

Таблица 10

Динамика балльной оценки по шкале Гамильтона

Балльная оценка по шкале Гамильтона	Среднее	Станд. откл.	Сред. откл.
<i>Основная группа</i>			
Визит 3	15,74	4,87	3,71
Визит 4	11,02	4,66	3,63
Визит 5	8,85	5,42	4,06
Визит 6	7,68	4,36	3,46
<i>Контроль</i>			
Визит 3	16,66	7,07	6,12
Визит 4	16,17	6,92	5,91
Визит 5	15,92	7,05	6,12
Визит 6	16,28	7,33	6,18

сравнению с динамикой показателей балльной оценки по данной шкале у пациентов группы контроля отмечена статистически достоверная разница между сравниваемыми группами — 26,9 у основной группы и 23,08 в группе контроля ($p < 0,001$). Среднее улучшение по шкале MMSE у пациентов основной группы составило 3,82 пункта. По данным клинических исследований, данная цифра говорит об улучшении когнитивных функций у пациентов с когнитивными нарушениями.

В табл. 12 приведён подсчёт общей балльной

Таблица 12

Объединённые данные по вторичной эффективности (12-й месяц)

Баллы по шкале	Церебролизин	Контроль	D
Гамильтона	7,68	16,28	-8,6
MMSE	26,9	23,08	3,82

оценки опросника депрессии Гамильтона и MMSE основной и контрольной группы к 12-му месяцу лечения.

Таблица 11

Динамика балльной оценки по шкале MMSE

Балльная оценка по шкале MMSE	Среднее
<i>Основная группа</i>	
Визит 3	23,54
Визит 4	25,09
Визит 5	27,39
Визит 6	26,90
<i>Контроль</i>	
Визит 3	22,53
Визит 4	23,08
Визит 5	23,22
Визит 6	23,08

Таким образом, просуммировав результаты, мы обнаружили статистически достоверную разницу в пользу Церебролизина в параметрах как первичной, так и вторичной эффективности.

Оценка безопасности

Неблагоприятные явления. При проведении исследования у пациентов, составивших основную группу, отмечено 4 неблагоприятных явления. Наиболее частыми явились аллергические реакции на введение препарата.

Во всех случаях необходимости прекращения введения, либо снижения дозировки вводимого препарата Церебролизин не было. В 2-х случаях пациенты

Таблица 13

Побочные неблагоприятные явления, встречающиеся при применении Церебролизина

Неблагоприятные явления		Итого	
		N	%
Частота	Единожды	1	0,8
	Периодически	3	2,5
	Постоянно	—	0
Серьёзность	Несерьёзное	4	3,3
	Серьёзное	—	0
Тяжесть	Лёгкая	4	3,3
	Средняя	—	0
Результат	Выздоровление без осложнений	4	3,3
	Текущие осложнения	—	0
	«Потерянные» пациенты	—	0
Причинно-следственная связь	Вероятная	1	0,8
	Неопределённая	3	2,5
	Оценить невозможно	—	0
Итого		4	3,3

Примечание. N — количество пациентов (абсолютные величины).

Таблица 14

Встречаемость нежелательных исходов

Нежелательные исходы	Церебролизин		Контроль	
	N	%	N	%
Повторный инсульт (2-й инсульт)	11	9,2	19	15,8
Церебрально-сосудистые кризы (ЦСК)	2	1,7	2	1,7
Транзиторные ишемические атаки (ТИА)	4	3,3	7	5,8
Инфаркт миокарда (ИМ)	11	9,2	21	17,5
Появление эпилепсии (по данным ЭЭГ)	1	0,8	3	2,5
Смерть (30 дней после включения)	1	0,8	0	0
Смерть (185 дней после включения)	1	0,8	7	5,8
Смерть (365 дней после включения)	6	5	8	6,7

Примечание. N — количество пациентов (абсолютные величины).

получали сопутствующее медикаментозное лечение, и не требовалось какого-либо другого вмешательства (введение в схему лечения дополнительных медикаментозных средств отображено в структуре используемых медикаментов и денежных вложений).

Отношение пациентов с возникшими неблагоприятными явлениями к общему числу исследуемых пациентов составило 3,3 % (табл. 13).

Смертельные случаи, другие неблагоприятные явления и другие существенные неблагоприятные явления. В основной группе пациентов отмечено 8 летальных случаев. Причиной смерти были повторный

инсульт — 2 пациента, ТЭЛА — 1, инфаркт миокарда — 4, сердечно-лёгочная недостаточность — 1.

В группе контроля летальный исход зарегистрирован у 15 пациентов. Структура смертности соответствует данным основной группы (табл. 14).

Оценка лабораторных параметров. При проведении анализа лабораторных параметров как в основной, так и в контрольной группе клинически значимых отклонений не наблюдалось.

В соответствии с показателями лабораторных исследований используемый лекарственный препарат может считаться безопасным.

Таблица 15

Встречаемость изменений ЭЭГ

День	Изменения ЭЭГ	Церебролизин		Контроль	
		N	%	N	%
1 день	Выраженные изменения биоэлектрической активности мозга	7	5,8	7	5,8
	Снижение порога судорожной готовности	5	4,2	10	8,3
	Эпилептическая активность	1	0,8	1	0,8
365 день	Выраженные изменения биоэлектрической активности мозга	10	8,3	11	9,2
	Снижение порога судорожной готовности	6	5	11	9,2
	Эпилептическая активность	1	0,8	3	2,5

Примечание. N — количество пациентов (абсолютные величины).

Влияние введения препарата Церебролизин на динамику показателей электроэнцефалографии у пациентов основной и контрольной групп. По данным проведённого исследования показатели электроэнцефалограммы у пациентов основной и контрольной групп указывают на отсутствие статистически значимого влияния проведённого лечения Церебролизином. В табл. 15 приведены сведения о значимой динамике картины ЭЭГ у пациентов основной и контрольной групп за 365 дней лечения.

- церебрально-сосудистые кризы (ЦСК);
- транзиторные ишемические атаки (ТИА);
- инфаркт миокарда (ИМ);
- смерть;
- «плановая» госпитализация, соответственно, необходимо рассчитать стоимости этих исходов и медицинских манипуляций, провести анализ стоимости болезни.

Анализ стоимости болезни

В связи с тем, что анализ стоимости болезни основывается на учёте затрат, понесённых медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания, для решения задачи была разработана карта учёта объёма медицинской помощи пациенту, включавшая демографические (пол, возраст, трудоспособность), клинические показатели (стадия, осложнения, сопутствующие заболевания и пр.), данные обо всех элементах лечебно-диагностического процесса, в том числе о продолжительности лечения (койко-день), проведённых лабораторно-инструментальных исследованиях, консультациях специалистов с учётом кратности выполнения услуг, лечении с учётом доз и способов введения препаратов и т. д.

Наложение на данную карту тарифов медицинских услуг и стоимости лекарственных препаратов позволило определить реальную стоимость оказанной медицинской помощи у пациентов, вошедших в основную и контрольную группы за год наблюдения.

Были рассчитаны стоимости болезней (CoI — cost of illness) ряда заболеваний, осложнений и других состояний, которые равны сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и сопутствующую терапию, а также на прямые немедицинские затраты:

Таким образом, лечение лекарственным препаратом Церебролизин, вводимым парентерально в дозе 20 мл/сут. в острейшем периоде ишемического инсульта, безопасно и хорошо переносится. Неблагоприятные явления характеризовались лёгкой степенью тяжести и исчезали у 2 пациентов при назначении дополнительных антигистаминных средств, а в двух других случаях исчезали самопроизвольно без вмешательства врачей. Показатели электроэнцефалограммы и основные показатели жизнедеятельности организма были стабильными. Показатели электроэнцефалограммы отображали естественную динамику электрической активности головного мозга после возникновения и организации очага ишемии в ткани головного мозга. Не было отмечено возникновения отрицательных результатов лабораторных параметров, свидетельствующих о негативном влиянии препарата Церебролизин на функционирование организма и обменные процессы по органам.

Результаты фармакоэкономической части исследования

Поскольку основными исходами в нашем годичном исследовании были (табл. 14):

- повторный инсульт головного мозга (МИ);

$$CoI = \Sigma_{DC+DNC}, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs*;
 DNC — *прямые немедицинские затраты/Direct Non-medical Costs*.

Косвенные немедицинские затраты в данном исследовании не учитывались, что согласуется с принятой практикой проведения клиничко-экономических исследований у пациентов, относящихся к лицам пожилого и старческого возраста.

При определении прямых медицинских затрат у пациентов за 1 год была учтена стоимость:

- стационарной помощи;
- амбулаторно-поликлинической помощи;
- «плановых» госпитализаций по поводу цереброваскулярной недостаточности.

Также определялись число и стоимость неблагоприятных состояний, наблюдавшихся в течение года исследования у пациентов как в основной, так и в контрольной группе, а именно:

- мозговых инсультов (МИ);
- церебрально-сосудистых кризов (ЦСК) и транзиторных ишемических атак (ТИА).

Для определения расходов препаратов в условиях стационара и при проведении амбулаторного лечения рассчитана стоимость каждой единицы лекарственного средства (таблетка, капсула, флакон, ампула и т. д.). Затем стоимость каждой лекарственной единицы умножалась на количество используемых лекарственных единиц, далее стоимость всех лекарственных средств складывалась и делилась на количество больных.

При подборе ценовых параметров использованы следующие источники: прейскурант клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова [5], ФАРМ-индекс [11], НордФармИнфо [3].

Межбольничные различия в тарифах не учитывались.

Стоимость лечения взята единым временным срезом на апрель 2011 г.

Анализ стоимости инсульта

Анализ стоимости стационарной помощи при инсульте. Результаты расчётов стоимости инсульта показаны в таблицах 16–22.

Койко-день. При анализе стоимости инсульта (n = 240 человек) выявлено, что длительность койко-дня составила в среднем 26,3 ± 2,1 койко-дня (табл. 16).

Консультации специалистов. В стоимость консультаций специалистов были включены: ежедневный осмотр неврологом, осмотр заведующим отделением трижды за период госпитализации; все больные были осмотрены сотрудниками кафедры и 69 — профессорами. Все больные с инсультами однократно осмотрены окулистом, терапевтом, кардиологом (16 пациентов — дважды), 74 пациента проконсультированы врачом физиотерапевтом, 99 больных — врачом ЛФК, 92 — врачом ГБО, 59 консультированы логопедом. Один больной нуждался в консультации дерматолога, 11 пациентов проконсультированы урологом, 6 больных — гинекологом, 11 — отиатром и 2 пациента нуждались в консультации психиатра.

У больных с инсультом стоимость консультаций специалистов в среднем на одного пациента составляла 66 810 рублей (табл. 17).

Лабораторные методы исследования. Схема обследования включала общепринятый стандарт: трехкратный общий и биохимический анализ крови, а также общий анализ мочи. Помимо этого однократно исследовались RW крови, липидный профиль, реологические и свёртывающие свойства крови (у 31 больного данное исследование повторялось шестикратно). Определение уровня глюкозы крови у 29 больных повторялось неоднократно (всего 185 исследований), С-реактивный белок — у 78 больных.

Стоимость лабораторных методов исследования у больных с инсультом составила на 1 больного 5 700 руб. (табл. 18).

Инструментальные методы исследования. Электрокардиографическое исследование проводилось однократно всем больным, а у 78 пациентов исследование проводилось повторно (всего 313 исследований), рентгенография грудной клетки — у 53, рентгенография черепа — у 17 пациентов, МРТ головного мозга — у 89, ЭЭГ — у 82, УЗДГ — у 91, РЭГ — у 31, суточное мониторирование АД — у 43, Эхо-КГ — у 31 больного и ЭКДС — у 21 пациента.

Стоимость инструментальных методов исследования у больных с инсультом составила на 1 больного 4 540 руб. (табл. 19).

Таблица 16

Анализ стоимости койко-дней у 240 больных

Показатель	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Койко-дни	6312	1 100	6 943 200

Таблица 17

Расчёт стоимости консультаций специалистами 240 больных с инсультом

Консультанты	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Врач-невролог	6 312	1 000	6 312 000
Зав. отделением	720	2 000	1 440 000
Невролог к. м.н. или ассистент кафедры	240	1 500	360 000
Профессор	69	2 500	172 500
Окулист	240	800	192 000
Терапевт	240	700	168 000
Кардиолог	240	700	168 000
Кардиолог повторно	16	400	6 400
Врач физиотерапевт	74	800	59 200
Врач ЛФК	99	800	79 200
Врач ГБО	92	700	64 400
Врач логопед	59	700	41 300
Врач дерматолог	1	900	900
Врач уролог	11	1 000	11 000
Врач гинеколог	6	1 000	6 000
Отоларинголог	11	800	8 800
Врач психиатр	2	700	1 400
ИТОГО, руб.			16 034 300
В среднем на одного пациента, руб.			66 810

Таблица 18

Расчёт стоимости лабораторных методов исследования у 240 больных с инсультом

Анализы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Общий анализ крови	720	350	252 000
Биохимия крови	720	975	702 000
Общий анализ мочи	720	300	216 000
RW крови	240	260	62 400
Липидный профиль	240	300	72 000
Реология и свёртывание крови	426	100	42 600
Уровень глюкозы крови	185	80	14 800
C-реактивный белок	78	80	6 240
ИТОГО, руб.			1 368 040
В среднем на одного пациента, руб.			5 700

Сопутствующая терапия. Затраты на медикаментозную терапию больных с инсультом составили 10 573 руб. на одного больного (табл. 20).

Прямые немедицинские затраты — это предметы медицинского назначения: трость, костыли, ходунки, инвалидные кресла-коляски, подгузники для взрослых, пелёнки впитывающие, транспорт.

У больных с инсультом прямые немедицинские затраты на 1 пациента в год составили 18 400 руб. (табл. 21).

Общая стоимость стационарной помощи больным с инсультом. В итоге общая стоимость стационарной помощи 240 больным с инсультом составила 32 388 706 руб. или 134 953 руб. на 1 больного (табл. 22, рис. 1).

Анализ стоимости амбулаторно-поликлинической помощи и реабилитации при инсульте. Анализ стоимости амбулаторной помощи при инсульте были проведены так же, как и при расчёте стационарной помощи. Проведённый анализ показал, что

Таблица 19

Расчёт стоимости инструментальных методов исследования у 240 больных с инсультом

Инструментальные методы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
ЭКГ	313	500	156 500
Рентгенография грудной клетки	53	900	47 700
Рентгенография черепа	17	800	13 600
МРТ головного мозга	89	5 000	445 000
Электроэнцефалография	82	2 000	164 000
Ультразвуковая доплерография	91	1 500	136 500
Реоэнцефалография	31	400	12 400
Сут. мониторирование АД	43	1 000	43 000
Эхокардиография	31	1 200	37 200
Экстракраниальное дуплексное сканирование	21	1 600	33 600
ИТОГО, руб.			25 435 040
В среднем на одного пациента, руб.			4 540

Таблица 20

Затраты на сопутствующие препараты на 240 больных инсультом

Затраты	Стоимость
Сопутствующие препараты, руб.	2 537 546
В среднем на одного пациента, руб.	10 573

Таблица 21

Прямые немедицинские затраты на 240 больных с инсультом

Затраты	Стоимость, руб.
Немедицинские затраты, руб.	4 416 120
В среднем на одного пациента, руб.	18 400

перечень используемых препаратов достаточно широк. Приблизительно 37 % препаратов назначаются для лечения цереброваскулярной недостаточности, а 51 % — в связи с сопутствующей патологией.

Данные, полученные при обработке карт учёта объёма медицинской помощи пациенту с инсультом, позволили провести также анализ диагностических исследований, используемых в амбулаторной практике ведения больных.

При анализе объёма диагностических обследований был проанализирован уровень общего и специального лабораторно-инструментального обследования. К общему обследованию относили анализ крови (клинический, биохимический), анализ мочи, ЭКГ, Эхо-ЭС, РЭГ. К специальным методам обследования — УЗДГ, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование сосудов мозга, Эхо-КГ, холтер-мониторирование АД, исследование С-реактивного белка, липидного профиля с определением индекса атерогенности; креатинина крови; биохимической коагулограммы и реограммы крови. Из объёма дополнительных консультаций специалистов — консультации кардиолога, эндокринолога, хирурга и окулиста.

Таблица 22

Расчёт общей стоимости стационарной помощи больным с инсультом

Затраты	Итого, руб.	На 1 больного, руб.
Койко-дни	6 943 200	28 930
Консультации специалистов	16 034 300	66 810
Лабораторные методы исследований	1 368 040	5 700
Инструментальные методы исследований	1 089 500	4 540
Сопутствующие препараты	2 537 546	10 573
Прямые немедицинские затраты	4 416 120	18 401
ВСЕГО, руб.	32 388 706	134 953

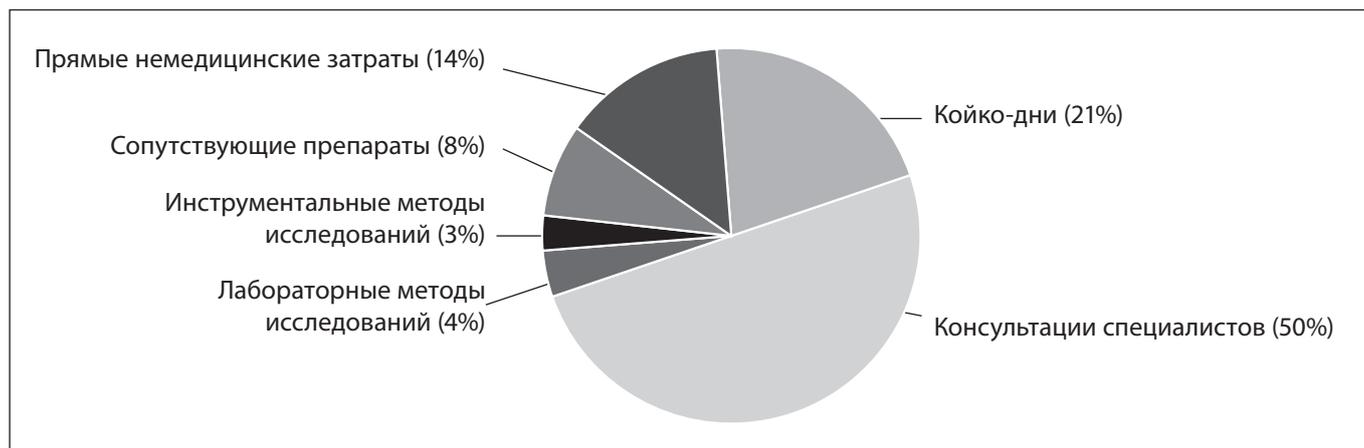


Рис. 1. Процентное распределение затрат на стационарную помощь больным с инсультом

Таблица 23

Расчёт общей стоимости затрат на амбулаторное лечение 240 больных

Затраты	Итого, руб.	На 1 больного, руб.
Консультации специалистов	657 024	2 738
Обследования	1 023 816	4 266
Медикаментозное лечение	2 799 312	11 664
Немедикаментозное лечение	280 488	1 169
ВСЕГО, руб.	4 760 640	19 836

Полученные результаты показывают, что уровень общего обследования больных, проходивших амбулаторное лечение, примерно одинаков. В целом, набор общих простых диагностических медицинских услуг во всех лечебных учреждениях был стандартным. Различия были лишь в перечне биохимических показателей.

В отличие от общих простых диагностических медицинских услуг, в отношении использования специальных диагностических методов отмечалось большое разнообразие, чаще всего обусловленное диагностическими возможностями того или иного лечебно-профилактического учреждения.

В итоге общая стоимость амбулаторной помощи 240 больным с инсультом составила 4 760 640 руб., или 19 836 руб. на 1 больного (табл. 23, рис. 2).

Таким образом, общая стоимость лечения инсульта (CoI) в течение первых 6 месяцев наблюдения составила 37 149 346 руб. или 154 789 руб. на 1 пациента (табл. 24, рис. 3).

Анализ стоимости плановой госпитализации при инсульте. Результаты расчётов стоимости плановых госпитализаций после инсульта показаны в таблицах 25–29.

Таблица 24

Расчёт общей стоимости лечения инсульта в течение первых 6 месяцев на 240 больных

Вид помощи	Затраты, руб.
Стационарная	32 388 706 р.
Амбулаторная	4 760 640 р.
ВСЕГО:	37 149 346 р.
В среднем на 1 пациента:	154 789 р.

Койко-день. При анализе стоимости «плановых» госпитализаций мы учли, что в живых остался 231 пациент, а средняя продолжительность госпитализации равнялась $19,8 \pm 3,1$ дням, соответственно стоимость на 1 пациента равнялась 21 780 руб. (табл. 25).

Консультации специалистов. Консультации включали в себя: ежедневный осмотр неврологом, осмотр заведующим отделением трижды за период госпитализации, осмотры сотрудниками кафедры (профессором или доцентом), однократно больные были осмотрены терапевтом, кардиологом и окулистом, 38 больных были проконсультированы врачами физиотерапевтического отделения и 53 пациента врачом ЛФК, 34 больных — врачом ГБО, 11 больных нуждались в консультации логопеда, 6 — в консуль-

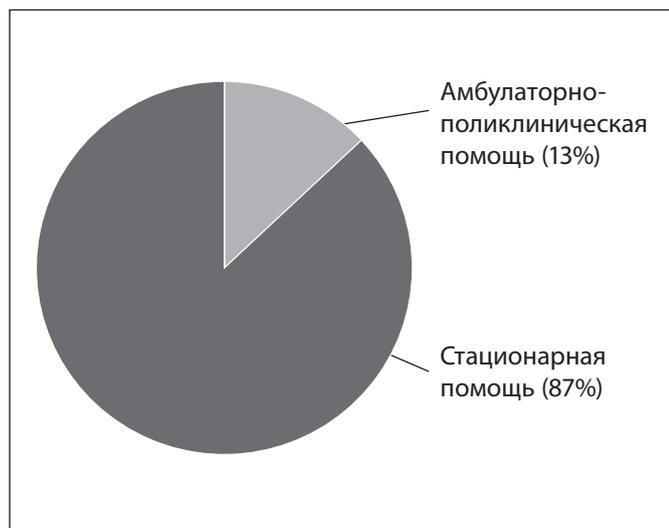


Рис. 3. Процентное соотношение стоимости лечения инсульта в течение первых 6 месяцев

тации уролога, 22 — эндокринолога, 4 — хирурга, 4 — гинеколога, 13 — отиатра и 3 — психиатра.

У больных с плановой госпитализацией после инсульта стоимость консультаций специалистов в среднем составила на одного больного 51 941 руб. (табл. 26).

Лабораторные методы исследования. Схема обследования этих больных включала общепринятый стандарт: всем больным был трижды сделан общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови, а также однократно анализ крови на RW. Исследование реологических и свёртывающих свойств крови проведено у 69 больных, исследование липидного профиля — у 72. Дополнительное исследование крови для определения уровня глюкозы проведено 7 больным, при этом у 4 больных уровень глюкозы проверялся дважды. С-реактивный белок был определён у 63 пациентов.

Таблица 25

Анализ стоимости койко-дней у 231 пациента после инсульта

Показатель	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Койко-дни	4574	1 100	5 031 180
В среднем на 1 пациента, руб.			21 780

Таблица 26

Расчёт стоимости консультаций специалистами 231 пациента после инсульта при плановых госпитализациях

Консультанты	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Врач-невролог	4574	1 000	4 573 800
Зав. отделением	693	2 000	1 386 000
Доцент или профессор	231	1 500	346 500
Окулист	231	800	184 800
Терапевт	231	700	161 700
Кардиолог	231	700	161 700
Хирург	4	1 000	4 000
Врач физиотерапевт	38	800	30 400
Врач ЛФК	53	800	42 400
Врач ГБО	34	700	23 800
Врач логопед	11	700	7 700
Врач эндокринолог	22	1 000	22 000
Врач уролог	6	1 000	6 000
Врач гинеколог	4	1 000	4 000
Отоларинголог	13	800	10 400
Врач психиатр	3	700	2 100
ИТОГО, руб.			11 998 480
В среднем на 1 пациента, руб.			51 941

Таблица 27

Расчёт стоимости лабораторных методов исследования у 231 пациента после инсульта при «плановых госпитализациях»

Анализы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Общий анализ крови	693	350	242 550
Биохимия крови	693	975	675 675
Общий анализ мочи	693	300	207 900
RW крови	231	260	60 060
Липидный профиль	72	300	21 600
Реология и свёртывание крови	69	100	6 900
Уровень глюкозы крови	15	80	1 200
C-реактивный белок	63	80	5 040
ИТОГО, руб.			1 220 925
В среднем на 1 пациента, руб.			5 285

Таблица 28

Расчёт стоимости инструментальных методов исследования у 231 пациента после инсульта при плановых госпитализациях

Инструментальные методы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
ЭКГ	231	500	115 500
Рентгенография грудной клетки	41	900	36 900
Аудиометрия	5	1 500	7 500
МРТ головного мозга	19	5 000	95 000
Электроэнцефалография	61	2 000	122 000
Ультразвуковая доплерография	67	1 500	100 500
Реоэнцефалография	26	400	10 400
Сут. мониторинг АД	11	1 000	11 000
Эхокардиография	15	1 200	18 000
Экстракраниальное дуплексное сканирование	10	1 600	16 000
ИТОГО, руб.			532 800
В среднем на 1 пациента, руб.			2 306

Стоимость лабораторных методов исследования у больных с инсультом составила на 1 больного 5 285 рубля (табл. 27).

Инструментальные методы исследования. Всем больным была сделана ЭКГ, рентгенография грудной клетки — 41 пациенту, МРТ головного мозга — 19, ЭЭГ — 61, УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи — 67, РЕГ — 26, ЭКДС — 10, суточное мониторирование АД — 11, Эхо-КГ — 15, аудиометрия — 5.

Стоимость инструментальных методов исследования у больных с инсультом составила на 1 больного 2 306 руб. (табл. 28).

Немедикаментозное лечение. Проходившим стационарное плановое лечение, не связанное с острым сосудистым событием, проводилась и немедикамен-

тозная терапия. Она включала в себя: физиотерапию № 10–5 больных, гипербарическую оксигенацию (9–10 сеансов) — 4 больных, массаж № 10–8 больных, ЛФК (10–20 сеансов) — 10 больных. Общие затраты на немедикаментозную терапию у 231 пациента после инсульта при плановых госпитализациях составили 445 818 руб., в среднем на 1 пациента 1 930 рублей.

Стоимость сопутствующей терапии, проводимой при плановых госпитализациях, составила у 231 пациента 1 283 729 руб., т. е. на 1 пациента приходится 5 557 руб. в год.

Таким образом, общая стоимость плановой госпитализации после инсульта (CoI) составила 88 801 руб. на 1 пациента (табл. 29, рис. 4).

Таблица 29

Расчёт общей стоимости плановой госпитализации после инсульта на 231 пациента

Вид помощи	Затраты, руб.
Койко-дни	5 031 180
Консультации специалистов	11 998 480
Лабораторные методы исследований	1 220 925
Инструментальные методы исследований	532 800
Немедикаментозное лечение	445 818
Сопутствующая терапия	1 283 729
ВСЕГО, руб.	20 512 933
В среднем на 1 пациента, руб.	88 801

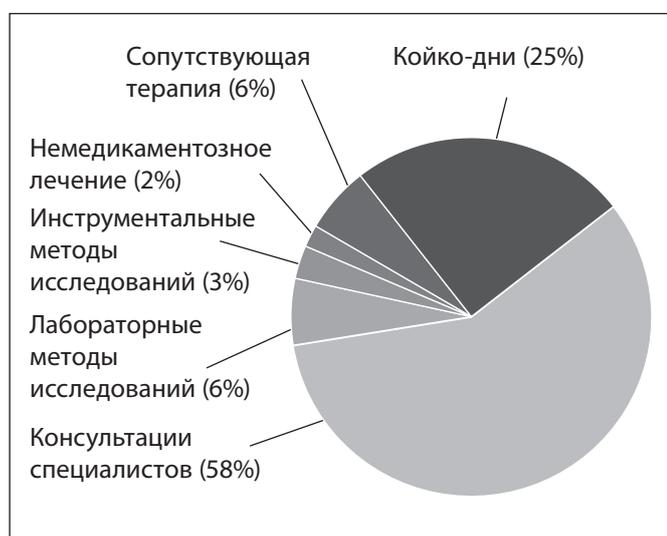


Рис. 4. Процентное соотношение стоимости плановой госпитализации после инсульта на 231 пациента

II. II. Анализ стоимости ТИА и ЦСК

Средняя длительность койко-дня у больных, госпитализированных с ТИА, составила в среднем 20,1 суток, а затраты на 1 больного равнялись 22 110 рублям.

При анализе стоимости ЦСК/ТИА в структуре затрат стоимость консультаций специалистов в среднем на одного больного (27 человек) равнялась 55 703 руб. В стоимость госпитализации в связи с развитием у пациентов ЦСК/ТИА были включены: ежедневный осмотр неврологом, осмотр заведующим отделением дважды за период госпитализации, все больные (27 человек) были осмотрены сотрудниками кафедры (2 раза — доцентом, 11 человек проконсультированы профессорами), все больные однократно были осмотрены окулистом, терапевтом и кардиологом, при этом 9 пациентов осмотрены кар-

диологом дважды; 11 больных были проконсультированы врачом физиотерапевтического отделения, 19 больных — врачом ЛФК, 25 больных — врачом ГБО, 1 больной нуждался в консультации дерматолога, 2 — в консультации уролога, 5 больных проконсультированы хирургом, 19 — сосудистым хирургом, 1 больная нуждалась в консультации гинеколога, 6 консультированы отиатром (2 больных — дважды), 9 больных проконсультированы эндокринологом. Больных, переведённых в отделения сосудистой хирургии для проведения оперативного лечения, в нашей выборке не было (табл. 30).

Стоимость лабораторных методов исследований у больных с ЦСК/ТИА равнялась 4 187 руб. Схема исследования включала в себя общепринятый стандарт: двукратный общий и биохимический анализ крови, а также общий анализ мочи. Помимо этого, однократно проводился анализ крови на RW, исследовались липидный профиль, реологические и свёртывающие свойства крови (у 14 больных — дважды). Дополнительное исследование на определение глюкозы крови проведено у 11 больных, у 7 уровень глюкозы проверялся неоднократно (всего 57 исследований), определение С-реактивного белка (СРБ) проведено у 19 пациентов (табл. 31).

Стоимость инструментальных методов исследований. Электрокардиографическое исследование проведено всем больным, а у 11 пациентов сделано дважды за период стационарного лечения. Рентгенография лёгких проведена 10 пациентам, МРТ — 17, ЭЭГ — 15, УЗИ — 26, РЭГ — 14, суточное мониторирование АД — 19, Эхо-КГ — 11, ЭКДС — 7. В среднем стоимость инструментальных методов исследования на 1 пациента равнялась 8 556 руб. (табл. 32).

Стоимость сопутствующей терапии при стационарном лечении больных с ТИА/ЦСК контрольной группы составила 765 рубля на 1 пациента.

Средняя стоимость немедикаментозной терапии составляла в среднем 18 343 руб. на 1 пациента: ГБО (5–10 сеансов) — 21 больной, массаж № 10–17, ЛФК (10–20 сеансов) — 25 (табл. 33).

В табл. 34 и рис. 6 приведён подсчёт прямых медицинских затрат на лечение одного пациента с ЦСК/ТИА, которые в среднем на 1 пациента составили 108 898 рублей.

Анализ стоимости других исходов

Для расчёта CoI инфаркта миокарда (фатального и нефатального) и фатального мозгового инсульта мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным [7–10], на которые экстраполировали цены московских

Таблица 30

Стоимость консультаций специалистов у пациентов с ЦСК/ТИА

Консультанты	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Врач-невролог	542,7	1 000	542 700
Зав. отделением	54	2 000	108 000
К. м. н. (ассистент)	54	1 500	81 000
Профессор	11	2 500	27 500
Окулист	27	800	21 600
Терапевт	27	700	18 900
Кардиолог	27	700	18 900
Кардиолог повторно	9	400	3 600
Врач физиотерапевт	11	800	8 800
Врач ЛФК	19	800	15 200
Врач ГБО	25	700	17 500
Хирург	24	1 000	24 000
Врач дерматолог	1	900	900
Врач уролог	2	1 000	2 000
Отоларинголог	8	800	6 400
Врач гинеколог	1	1 000	1 000
Врач эндокринолог	9	1 000	9 000
ИТОГО, руб.			1 503 970
В среднем на 1 пациента, руб.			55 703

Таблица 31

Стоимость лабораторных методов исследований у пациентов с ЦСК/ТИА

Анализы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Общий анализ крови	54	350	18 900
Биохимия крови	54	975	52 650
Общий анализ мочи	54	300	16 200
RW крови	27	260	7 020
Липидный профиль	27	300	8 100
Реология и свёртывание крови	41	100	4 100
Уровень глюкозы крови	57	80	4 560
СРБ	19	80	1 520
ИТОГО, руб.			113 050
В среднем на 1 пациента, руб.			4 187

государственных клиник [5] и цены на лекарства из списка ЖНВЛП по региону Москва [2]. Вначале была рассчитана минимальная стоимость 1 мг препарата по МНН из списка ЖНВЛП, затем частота их назначения умножена на эквивалентную курсовую дозу по Стандартам. При расчёте стоимости Стандартов инфаркта миокарда на амбулаторное лечение использовались минимальные предельные рознич-

ные цены; при госпитальном лечении и скорой медицинской помощи — минимальные предельные оптовые [2]. Препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (12 апреля 2011 г.), но присутствующие в Стандартах, пропускались.

Обобщённые результаты расчётов CoI других исходов приведены в табл. 35 и инкорпорированы в модель фармакоэкономического исследования.

Таблица 32

Стоимость инструментальных методов исследований у пациентов с ЦСК/ТИА

Инструментальные методы	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
ЭКГ	38	500	19 000
Рентгенография грудной клетки	10	900	9 000
МРТ головного мозга	17	5 000	85 000
Электроэнцефалография	15	2 000	30 000
Ультразвуковая доплерография	26	1 500	39 000
Реоэнцефалография	14	400	5 600
Суточное мониторирование АД	19	1 000	19 000
Эхокардиография	11	1 200	13 200
Экстракраниальное дуплексное сканирование	7	1 600	11 200
ИТОГО, руб.			231 000
В среднем на 1 пациента, руб.			8 556

Таблица 33

Стоимость немедикаментозной терапии у пациентов с ЦСК/ТИА

Немедикаментозное лечение	Количество	Стоимость за ед., руб.	ИТОГО, руб.
Врач ГБО	158	700	110 250
Массаж	170	500	85 000
Врач ЛФК	375	800	300 000
ИТОГО, руб.			495 250
В среднем на 1 пациента, руб.			18 343

Таблица 34

Расчёт общей стоимости средних прямых медицинских затрат на одного пациента с ЦСК/ТИА

Затраты	Стоимость за ед., руб.
Койко-дни	22 110
Консультации специалистов	55 703
Лабораторные методы исследований	4 187
Инструментальные методы исследований	8 556
Немедикаментозное лечение	18 343
ИТОГО, руб.	108 898

Анализ общих затрат в группе Церебролизина и контроля

Стоимость препарата сравнения. Стоимость препарата Церебролизин в оптовом сегменте фармрынка на 12.04.2011 г. составляла за 20 мл/сут. 525,8 руб. с учётом НДС [3, 11]. Следует также учесть 20 внутривенных введений по 200 руб., в итоге получится: (528,8 руб. + 200 руб.) x 20 =

14 516 рублей на 1 больного, прошедшего 2 курса терапии.

Стоимость группы сравнения. При анализе затрат на терапию больных в группе Церебролизина и контроля была создана схема, а полученные результаты показаны на рис. 7.

Как видно из рис. 7, Церебролизин доминировал и сокращал общие расходы в среднем на 1 больного на 14 766 рублей.

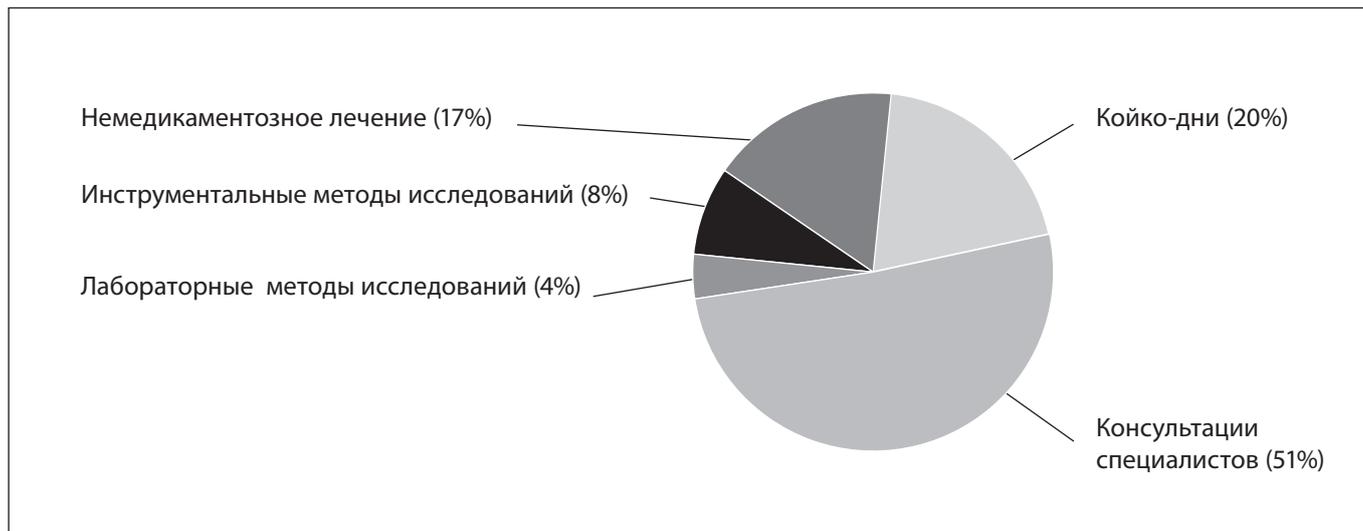


Рис. 6. Процентное соотношение стоимости средних прямых медицинских затрат на одного пациента с ЦСК/ТИА

Таблица 35

Стоимость других исходов

Исход	Стоимость, руб.	Источник []
Прямые медицинские затраты для инфаркта миокарда, 1-й год лечения *	223 803	[2, 5, 7, 9, 10]
Фатальный инфаркт миокарда **	24 978	[5, 9]
Фатальный инсульт головного мозга **	19 260	[5, 8]

Примечание. * — затраты включали стоимость скорой медицинской помощи (СМП), затраты на стационар, амбулаторно-поликлиническую помощь и реабилитацию + сопутствующие препараты. ** — затраты включали стоимость СМП и патолого-анатомического отделения.

Таким образом, при сравнении прямых затрат на терапию инсульта Церебролизин снижал затраты на повторный инсульт на 42 %, ЦСК/ТИА — 33 %, инфаркт миокарда — 47 %, фатальный инсульт и инфаркт — 46 %, а общее снижение затрат составило 4,72 % (рис. 8).

Таким образом, Церебролизин улучшает качество жизни больных с инсультом головного мозга.

Анализ показателей «полезности затрат»

Показатель «полезности затрат» (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC \div Ut, \text{ где}$$

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;

Ut — «полезность затрат», выраженная в баллах по шкале SF-36.

Результаты показывают, что применение Церебролизина является более эффективным с точки зрения качества жизни, чем стандартная терапия в группе контроля (табл. 36).

Основные выводы

- Результаты рандомизированного клинического исследования изучения эффективности Церебролизина показали, что применение его у больных с острым ишемическим инсультом:
 - снижает неврологический дефицит,
 - увеличивает независимость больных в повседневной жизни,
 - улучшает качество жизни пациентов.
- Церебролизин показал статистически достоверную разницу в пользу как первичной, так и вторичной клинической эффективности.
- Терапия Церебролизином, вводимым парентерально в дозе 20 мл/сутки в острейшем периоде ишемического инсульта, является безопасной и хорошо переносится.

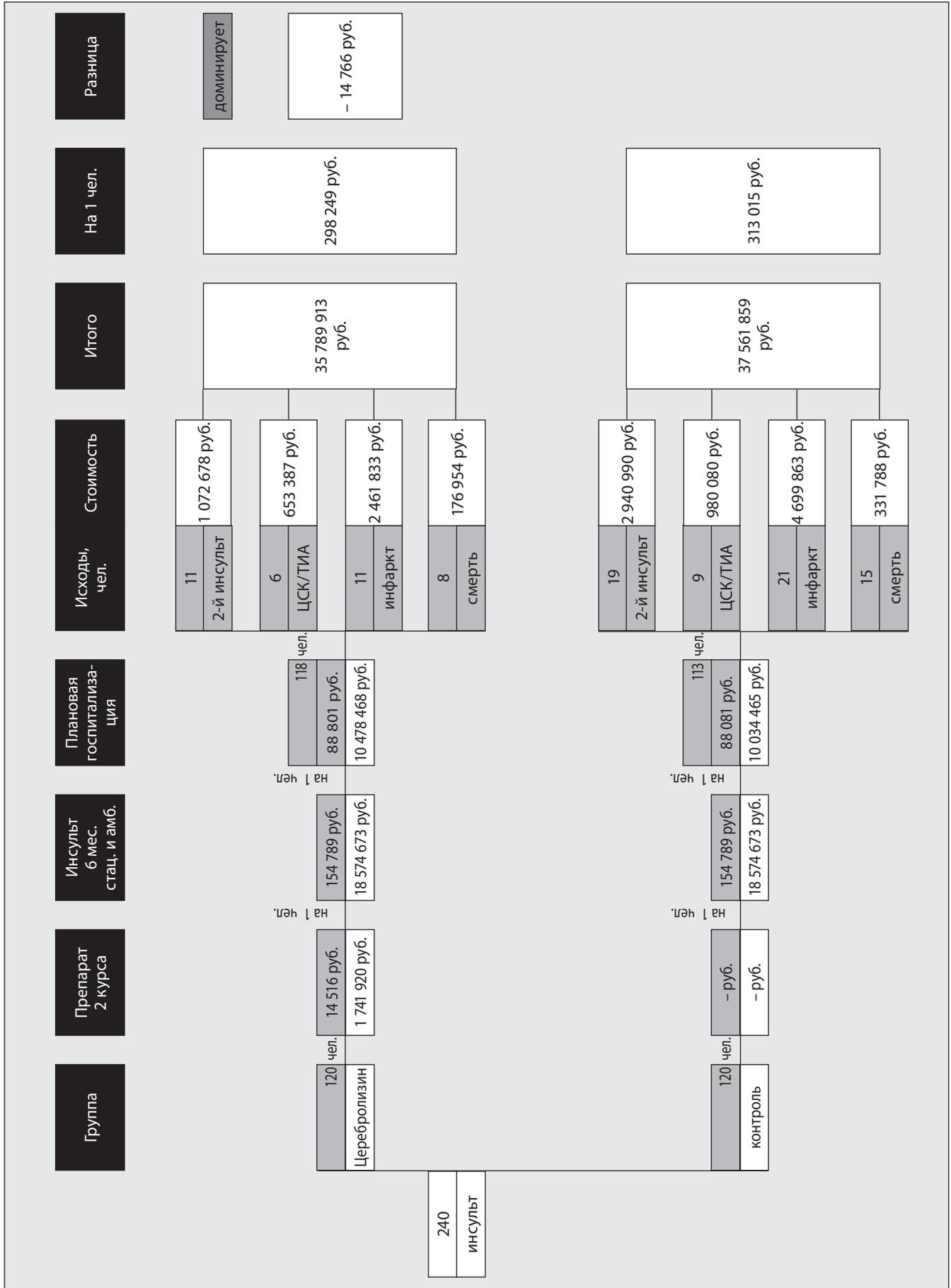


Рис. 7. Схема стоимости средних общих прямых медицинских затрат на одного пациента в группах сравнения

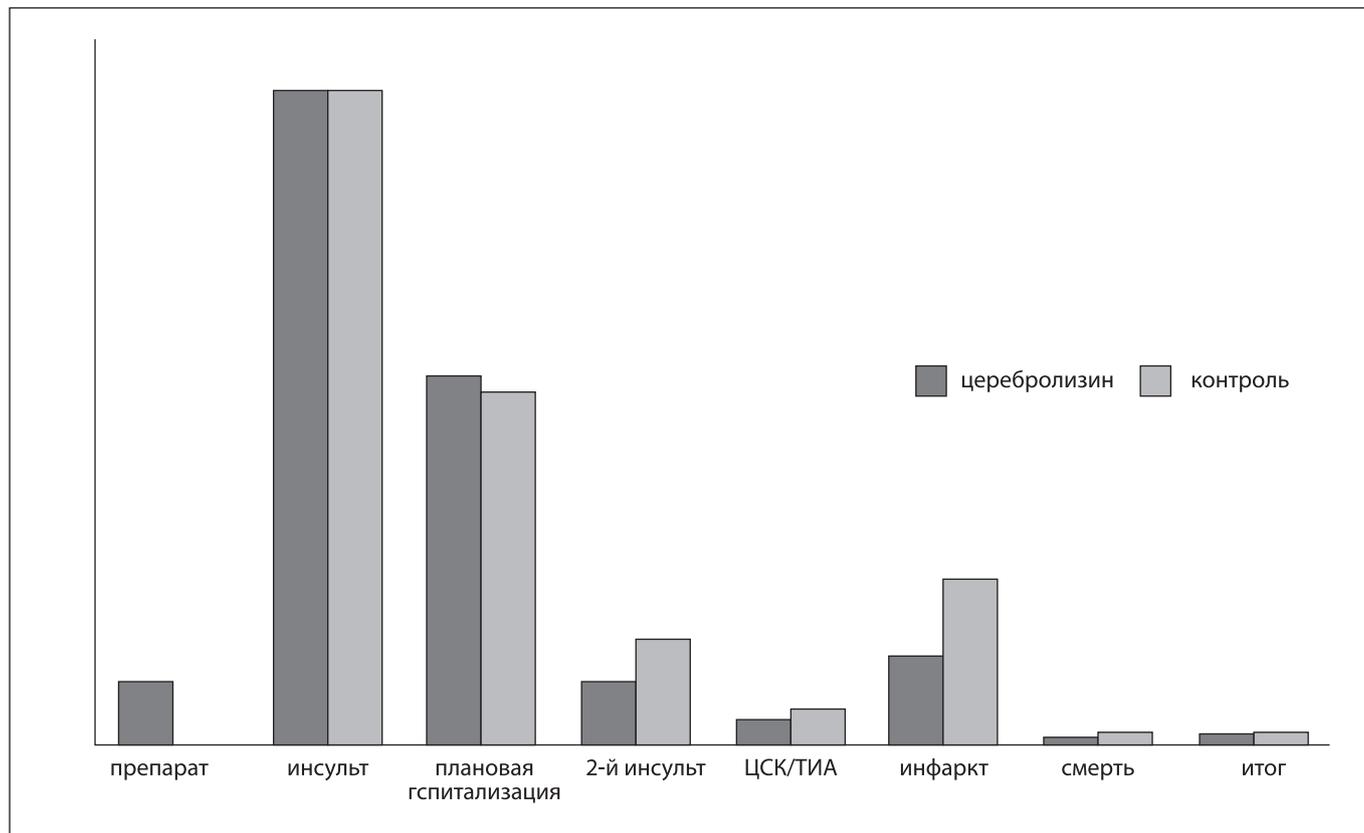


Рис. 8. Сравнение общих затрат и исходов в группах лечения, 12 мес.

Таблица 36

Анализ показателей «полезности затрат»

Показатели	Церебролизин	Контроль	Δ
Баллы по шкале SF-36 (качество жизни)	81,14	60,2	20,94
Затраты на 1 больного в год, руб.	298 249	313 015	- 14 766
CUA, руб.	доминирует	5 200	- 705

- Неблагоприятные явления при применении Церебролизина характеризовались лёгкой степенью тяжести и исчезали при назначении дополнительных антигистаминных средств или проходили самопроизвольно без вмешательства врачей.

- Прямые медицинские затраты на терапию острого ишемического инсульта при применении Церебролизина снижались на 4,72 %.

- Церебролизин улучшает качество жизни больных с инсультом головного мозга

- Клинико-экономические исследования эффективности и полезности затрат подтвердили фармакоэкономическую целесообразность его применения у больных с острым ишемическим инсультом.

Литература

1. *Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. and Cerebrolysin Study Group.* Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J Neural Transmission* 2005; 112 (3): 415–28.
2. Информация о предельных отпускных ценах производителей и предельных розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации (по состоянию на 12 апреля 2011 г.; регион Москва). <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>
3. НордФармИнфо. <http://www.sf.ru> от 12.04.2010 г.
4. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002
5. Прейскурант клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова; актуален на 12.04.2011 г. <http://www.mma.ru>
6. *Скворцова В. И. и др.* //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. Suppl. 11. С. 51–5.
7. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда (амбулаторно-поликлиническая помощь) от 22 ноября 2004 г. № 230.
8. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом, не уточнённым как кровоизлияние или инфаркт (скорая медицинская помощь) от 5 сентября 2006 г. № 643.
9. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (скорая медицинская помощь) от 2 августа 2006 г. № 582.
10. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (стационарная помощь) от 6 сентября 2005 г. № 548.
11. ФАРМ-индекс. <http://www.pharmindex.ru/> от 12.04.2010 г.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» www.government.ru.