

Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью кавинтоном, танаканом и инстенонем

Чуканова Е.И.

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ, г. Москва

Патогенез хронической церебральной сосудистой недостаточности во многом известен и детально изучен, однако существуют серьезные проблемы в патогенетическом обосновании процессов гибели нейронов при сосудистой энцефалопатии. В последние годы в большом числе работ ишемический процесс рассматривается в качестве универсального механизма, включающего гипоксический каскад «кальцевой» гибели клеток. Окислительный стресс, сдвиги ионного баланса внутриклеточного кальция, активация протеаз, энергетический дефицит — такова цепь метаболических изменений, происходящих в ткани при ишемии. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов (апоптоза) играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [1]. Еще больше оснований предполагать наличие нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, проявляющегося обратимым, ремиттирующим или стабильным неврологическим дефицитом.

Адекватность и результативность фармакотерапии больных с острой и хронической церебральной ишемией во многом зависит от понимания сущности сосудистых и метаболических изменений, возникающих в ишемизированной ткани мозга и соответственно от эффективности ранних терапевтических воздействий, направленных на восстановление мозгового кровотока и защиту нейронов от гипоксии, с максимально возможным восстановлением их метаболизма.

Своевременное лечебное вмешательство в этапы патологического процесса с помощью препаратов, восстанавливающих перфузию и метаболизм мозговой ткани, дает возможность оптимизации лечения пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. Предотвращение нейронального повреждения при ишемии требует назначения препаратов с так называемой нейропротективной активностью — «ноотропных препаратов смешанного типа с широким спектром действия» [2].

В связи с вышеизложенным, является актуальным анализ эффективности применения широко используемых препаратов — кавинтона, танакана и инстенона, обладающих многоаспектностью действия и относящихся к группе нейропротекторов.

Основные характеристики примененных препаратов

Кавинтон — этиловый эфир аповинкаминовой кислоты — обладает развернутым комплексным механизмом действия:

- оптимизирует тонус спазмированных сосудов головного мозга, не вызывая вазодилатации в других участках сосудистого русла и не влияя на сердечную деятельность, нормализует тонус артерий и вен;
- защищает нервные клетки от гибели, вызываемой ишемией, влияя на нормализацию простаноидного контроля метаболизма мозговой ткани, усиливает аэробный гликолиз в мозге, улучшает усвоение кислорода и глюкозы в мозговой ткани;
- улучшает микроциркуляцию, снижая гемостатическую гиперактивность за счет повышения деформируемости эритроцитов, снижения вязкости крови,

- агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, воздействуя на синтез катехоламинов и АТФ;
- снижает адгезивную активность сосудистых стенок за счет предупреждения и/или устранения кальцификации артерий;
- снижает судорожную готовность мозга за счет увеличения активности «анэпилептического вала», тем самым предупреждая развитие вторичных осложнений энцефалопатии [13–17].

Танакан действует на ишемизированные участки ткани благодаря влиянию на артериальный, капиллярный и венозный участки сосудистого русла, на уровне артерий восстанавливая пристеночный тонус мелких артерий и оказывая релаксирующее влияние на спазмированные сосуды, на уровне капилляров увеличивая резистентность стенок капилляров и снижая их гиперпроницаемость, а на уровне вен повышая венозный то-

нус, восстанавливая венозный отток. Обладает также оптимизирующим влиянием на гемореологические параметры и мозговой метаболизм.

Инстенон — комбинированный (многокомпонентный) препарат, состоящий из этамивана, гексобендина и этофиллина, предлагаемый как активатор метаболизма нервных клеток и кровообращения головного мозга [9, 10]. Входящие в его состав средства, помимо стимуляции клеточного метаболизма, увеличивают объем мозгового кровотока за счет форсирования сердечной деятельности [11, 12].

Данные препараты широко используются в клинической практике, обладают, как было отмечено, широким спектром действия и считаются эффективными при лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности. Помимо изучения клинической эффективности данных препаратов, был проведен сравнительный стоимостно-эффективный анализ их использования, поскольку в клинической практике выбор того или иного лекарственного средства определяется его клинической эффективностью и безопасностью применения, но не учитывается его стоимость и стоимость коррекции побочных эффектов при применении.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение соотношения стоимости и эффективности лечения больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью препаратами кавинтон, танакан и инстенон с помощью фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis).

Задачи исследования включали:

- изучение клинической эффективности кавинтона, танакана и инстенона;
- определение стоимости лечения данными препаратами с учетом их эффективности, количества осложнений и побочных эффектов при их применении;
- сравнительную оценку экономической эффективности препаратов кавинтон, танакан и инстенон у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий.

В клинике нервных болезней лечебного факультета РГМУ обследовано 189 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Причиной развития хронической церебральной сосудистой недостаточности было сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии, все больные имели безинсультное течение церебральной сосудистой недостаточности.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) был установлен на основании результатов неврологического и нейропсихологического исследования, УЗДГ, РЭГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга. Больным проводилось лабораторное исследование крови, ЭКГ, исследование глазного дна. Результаты клинического исследования фиксировались в формализованной истории болезни с балльной оценкой неврологического и нейропсихологического статуса, включающей в себя шкалы GBS, Векслера и Линдмарка. Помимо клинического обследования, проводился фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность».

В качестве **критериев исключения** учитывали наличие у больных:

- врожденных и/или приобретенных метаболических энцефалопатий;
- токсических и/или лекарственных энцефалопатий;
- необходимость проведения антикоагулянтной и фибринолитической терапии;
- онкологического анамнеза.

Из 189 исследуемых больных 73 (38,62%) принимали кавинтон таблетки по 30 мг/сут (10 мг 3 раза в сутки), 62 (32,80%) — танакан 3 таблетки в сутки; 54 (28,57%) пациента получали инстенон — по 3 таблетки 4 раза в сутки.

Помимо исследуемых препаратов больным назначали базовую терапию, включающую сочетание аспирина и дипиридамола, предуктал и глицин.

Длительность курса лечения составила 90 дней.

Из исследуемых групп проведения выбыли четыре пациента: у двух пациентов наблюдались осложнения при проведении курса лечения и два пациента прекратили лечение по немедицинским причинам.

Возраст больных варьировал от 54 до 69 лет. Распре-

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Группы исследуемых больных	Число наблюдений	Средний возраст пациентов	Мужчины	Женщины
КАВИНТОН	73 (38,6%)	62,1 ± 6,5	39	34
ТАНАКАН	62 (32,8%)	60,1 ± 6,1	35	27
ИНСТЕНОН	54 (28,6%)	59,9 ± 5,8	23	31

Распределение больных по стадиям хронической церебральной сосудистой недостаточности

Исследуемые группы	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии	Общее число больных
КАВИНТОН	32	41	73
ТАНАКАН	23	39	62
ИНСТЕНОН	21	33	54

Таблица 3

Исходный уровень неврологического дефицита (шкала GBS) в исследуемых группах в относительных величинах

Исследуемые группы	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии
КАВИНТОН	87,2 ± 1,2	76,2 ± 1,8
ТАНАКАН	89,0 ± 0,9	76,9 ± 2,2
ИНСТЕНОН	90,7 ± 1,8	78,1 ± 1,9

деление больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Распределение больных по стадиям хронической церебральной сосудистой недостаточности представлено в табл. 2.

Как следует из представленной далее табл. 3, до начала исследования по выраженности клинические проявления больных были сопоставимы ($p > 0,05$).

Динамика течения церебральной сосудистой недостаточности у пациентов при приеме кавинтона, танакана и инстенона представлены в табл. 4.

За показатели эффективности лечения в исследуемых группах была выбрана балльная оценка клинических проявлений по шкале GBS как наиболее полно отражающая совокупность двигательных, чувствительных и нейропсихологических характеристик.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии наиболее эффективным оказался кавинтон, несколько меньшая положительная динамика отмечалась при применении танакана ($p < 0,001$). Проценты улучшения балльной оценки составили 11,1 и 10,4 соответственно. В группе больных с дисциркуляторной энцефалопатией I

стадии, получавших инстенон, выраженного влияния на динамику клиники выявлено не было, что скорее всего связано с возникновением у части пациентов побочных эффектов на фоне лечения данным препаратом.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии отмеченное положительное влияние на динамику клинических проявлений ($p < 0,05$) также было неодинаковым в исследуемых группах. Степень выраженности позитивных изменений вновь была наибольшей на фоне применения кавинтона, составив 10,2%; при применении танакана – 9,9; инстенона – 8,2% соответственно.

Регресс очаговой симптоматики у больных с ДЭ II стадии

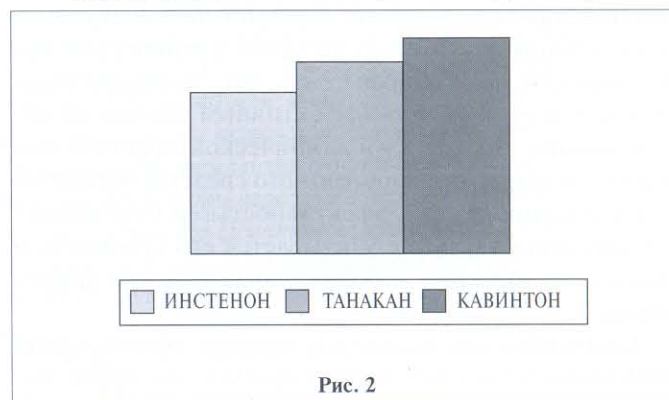


Рис. 2

Динамика клинических симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при проведении курсов лечения

Исследуемые препараты	Стадии ДЭ	До лечения	После лечения
КАВИНТОН	I	87,2 ± 1,2	98,3 ± 1,1**
	II	76,2 ± 1,8	86,4 ± 1,3*
ТАНАКАН	I	89,0 ± 0,9	99,4 ± 0,8**
	II	76,9 ± 2,2	86,8 ± 1,9*
ИНСТЕНОН	I	90,7 ± 1,8	95,8 ± 1,2
	II	78,1 ± 1,9	86,3 ± 1,80*

Степень улучшения балльной оценки в зависимости от применяемого препарата у больных с I и II стадией дисциркуляторной энцефалопатии соответственно



Рис. 1

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Наибольший процент влияния на регресс общемозговых и очаговых симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии был выявлен у кавинтона – проценты улучшения балльной оценки по шкале Лин-

дмарка составили при проведении курса лечения кавинтоном – 10,2, при приеме танакана – 9,9; при терапии инстенонем – 8,2.

Влияние терапии на показатели нейропсихологичес-

Частота развития (%) побочных эффектов на фоне применения исследуемых препаратов

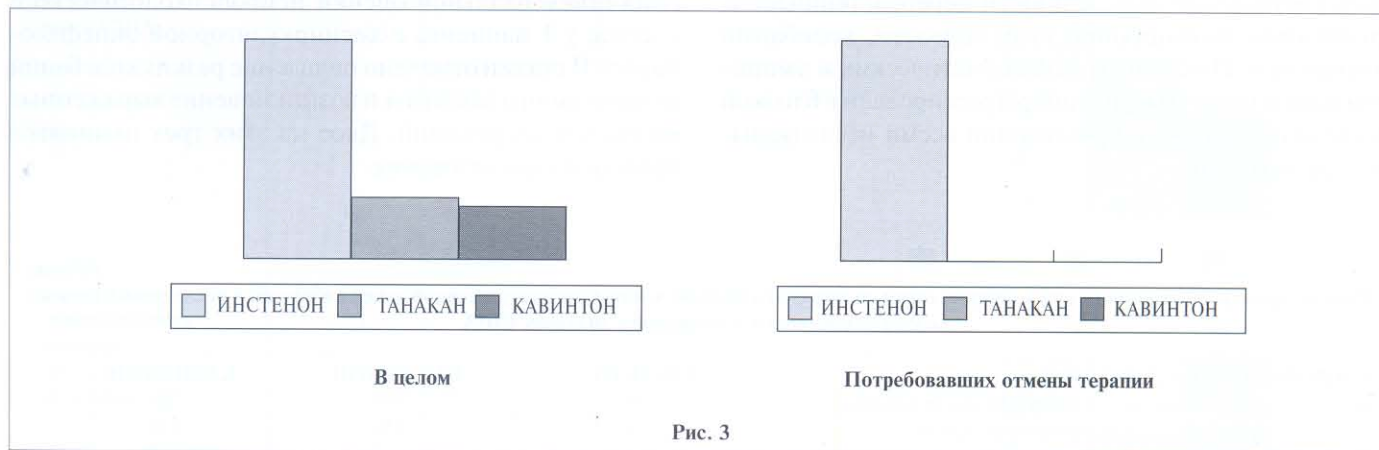


Рис. 3

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп

Таблица 5

Исследуемые препараты	Неудовлетворительно		Удовлетворительно		Хорошо и отлично	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%
КАВИНТОН	-	0	10	13,7	63	86,3
ТАНАКАН	-	0	9	14,5	53	85,5
ИНСТЕНОН	5	9,3	13	24,0	36	66,7

Соотношение распределения больных по самооценке своего состояния на фоне терапии, %

Препарат	Неудовлетворительно (%)	Удовлетворительно (%)	Хорошо и отлично (%)
ИНСТЕНОН	9,3	24,0	66,7
ТАНАКАН	0	14,5	85,5
КАВИНТОН	0	13,7	86,3

Таблица 6

Степень улучшения балльной оценки состояния больных исследуемых групп (шкала GBS) после проведения курса лечения (%)

Исследуемый препарат	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН
Процент улучшения балльной оценки	11,1	7,4	11,55

Препарат	Процент (%)
ТАНАКАН	11,1
ИНСТЕНОН	7,4
КАВИНТОН	11,55

кого статуса при курсовом лечении в исследуемых группах было сходным, но первые два препарата, особенно кавинтон, в большей степени влияли на динамику таких показателей, как память, характеристики внимания и тревожности, а при приеме инстенона отмечалось уменьшение выраженности церебрастенических симптомов: повышенной утомляемости, колебаний настроения. Показатели психосоматических и эмоционально-волевых нарушений регрессировали в близкой по величине степени при лечении всеми исследуемыми препаратами.

На фоне лечения были отмечены определенные побочные эффекты.

При приеме инстенона у двух больных с ДЭ I развивались головные боли, эти пациенты также отмечали ухудшение общего самочувствия, что сопровождалось снижением балльной оценки нейропсихологического статуса; у 1 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии отмечено появление резких колебаний артериального давления и возникновение выраженных вегетативных реакций. Двое из этих трех пациентов выбыли из исследования.

Таблица 7

Подсчет примерной стоимости курса лечения (прямые затраты) одного больного с дисциркуляторной энцефалопатией в исследуемых группах с учетом стоимости осложнений в долларах США

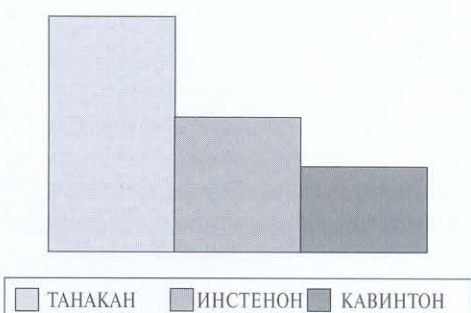
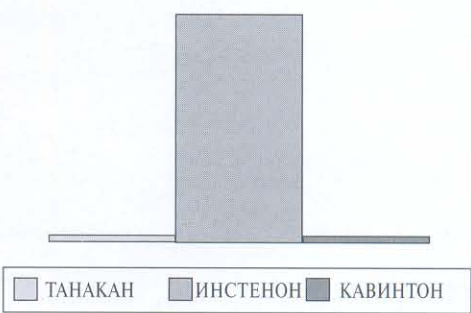
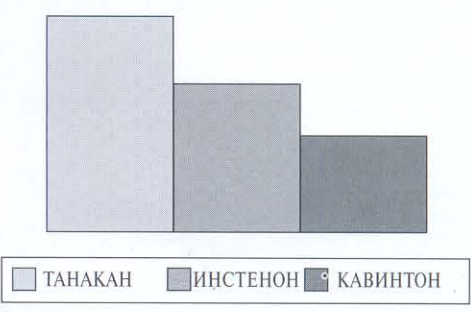
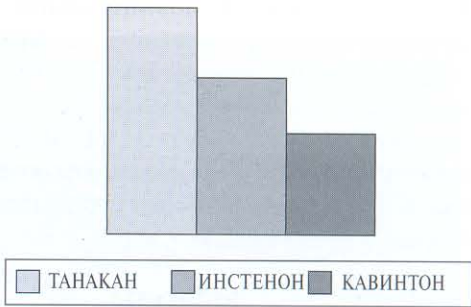
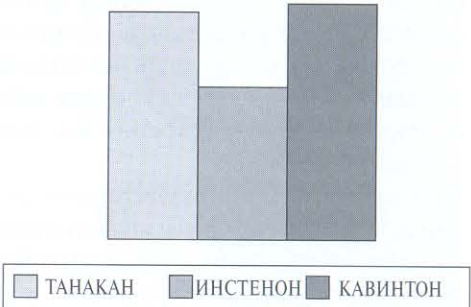
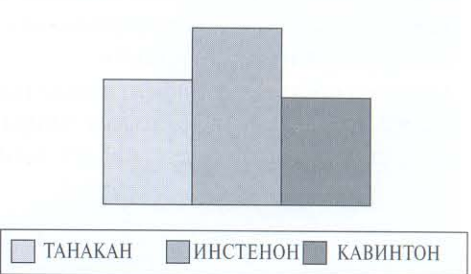
СТОИМОСТНЫЕ СЛАГАЕМЫЕ	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН
Консультации специалистов (стандарт исследования)	240	240	240
Методы диагностики (стандарт исследования)	138	138	138
Базовая терапия (стандарт исследования)	34,6	34,6	34,6
Стоимость курсового лечения исследуемыми препаратами	78,5	44,8	28,6
			
Стоимость терапии осложнений	5,2:62/0,08	129,6:54/2,4	5,2:73/0,07
			
ИТОГО:	491,2	462,8	441,3
			

Таблица 8

Расчет соотношения «затраты-эффективность» при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией исследуемыми препаратами

	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН	
Стоимость курсового лечения, долл. США	491,2	462,8	441,3	
Эффективность лечения (абсолютные величины), %	11,1	7,4	11,55	
Соотношение «затраты-эффективность»	44,3	62,5	38,2	

При приеме других использованных препаратов отмечались отдельные аллергические реакции (по 1 больному), купированные приемом антигистаминных препаратов и не потребовавшие отмены терапии. Сравнительное соотношение частоты развития побочных эффектов приведено ниже.

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп приведена в табл. 5.

Общая суммарная оценка динамики клинических проявлений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии при приеме кавинтона, танакана и инстенона приведена в табл. 6.

Прямые затраты на лечение дисциркуляторной энцефалопатии в данном исследовании включали расходы на лекарственную терапию, консультации специалистов, диагностические услуги и стоимость терапии возникших при прохождении курсов лечения побочных эффектов.

Цены препаратов определялись по тарифам московских аптек на 1 февраля 2002 г., полученных в сети Интернет; медицинских услуг — по усредненным тарифам консультативно-диагностической службы г. Москвы.

Прямые затраты на лечение больных в исследуемых группах в течение 3 мес. (в долларах США) приведены в табл. 7.

Наибольшая **общая стоимость лечения и диагностики**, составившая 491,2 долл. США, оказалась при приеме танакана; при лечении инстеноном стоимость курса была несколько ниже и равнялась 462,8 долл. США. При проведении курсов лечения кавинтоном общая стоимость оказалась наименьшей и составила 441,3 долл. США. Разница в стоимости лечения по группам препаратов формировалась как за счет цены препаратов, так и из-за стоимости лечения побочных эффектов и осложнений.

Рассчитанный коэффициент «затраты-эффективность» с суммарным показателем прямых затрат на диагностику и лечение, а также показатели эффективности лечения приведены в табл. 8.

Из представленной таблицы видно, что в группе больных, получавших кавинтон, коэффициент «затраты-эффективность» наименьший. Полученные результаты обусловлены высокой эффективностью кавинтона, его хорошей переносимостью, малой степенью выраженности побочных эффектов и осложнений во время лечения, а также сравнительно небольшой стоимостью препарата.

ВЫВОДЫ:

1. Важность проблемы лечения пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью связана с необходимостью максимально возможных:
 - сохранения качества жизни больных;
 - замедления прогрессирования заболевания;
 - профилактики обострений и осложнений в течение заболевания.
2. При лечении дисциркуляторной энцефалопатии наиболее перспективным является применение препаратов, обладающих сочетанным вазоактивным и нейрометаболическим действием.
3. Терапия данной группы больных предполагает проведение длительных курсов лечения либо их постоянное применение, что предъявляет повышенные требования к их безопасности.
4. Помимо собственно эффективности лекарственного средства, важным фактором, определяющим выбор конкретного лечения, является анализ возмож-

ности развития побочных эффектов и осложнений терапии.

5. Современная медицина в процессе выбора терапии предполагает использование параметров фармакоэкономического анализа, включающего сочетанную оценку эффективности, безопасности и стоимости лечения.
6. С учетом всех указанных выше положений, КАВИНТОН является препаратом выбора для лечения больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Abstract

The importance of a problem of treatment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency is connected to necessity: (1) to keep their quality of life as much as possible, (2) to delay the progressing of disease, (3) to avoid exacerbations and complications of the disease by preventive maintenance. The most perspective drugs for treatment of dyscirculatory encephalopathies are preparations which having both vasoactive and neurometabolic actions. The therapy of such group patients assumes realization of long-term periods or even lifelong treatment that shows increased requirements to their safety. Besides the efficiency of a remedy itself, the important factor to choose a concrete treatment is the analysis of possible development of unfavorable drug reactions and complications of therapy. During the treatment choice process the contemporary medicine assumes the use of pharmacoeconomic analysis including assessment of efficiency, safety and cost of treatment. In view of all mentioned above situations, Cavinton is a preparation of choice for treatment of the patients with chronic cerebrovascular insufficiency.

ЛИТЕРАТУРА

1. Одинак М.М., Вознюк И.А. Лечение нервных болезней, 2002;1(6): 40-42.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Экспер и клин фарм., 1998; 61:4: 3-9.
3. Halama P., Bartsch G., Meng G. Fortsch. Med. 1988;106: 402-412.
4. Lacour M., Ez-Zaher L., Raymond J., Tighilet B. Advances in Ginkgo biloba extract research. Paris 1992; 4: 37-56.
5. Захаров В.В. Неврол. жур., 1997: 42-48.
6. Суслина З.А. с соавт. Мат. научн.-практ. симпозиума: Танака: Тезисы. М., 1996; 5.
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Ерохина Л.Г. Мат. научн.-практ. симпозиума. Танака: Тезисы, М., 1996; 2.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Рус.мед. жур; 2002; 3-9.
9. Kraupp O., Nell G., Raberger G. Arzneimittel. Forsch. 1969; 19:1691-1698.
10. Raberger G., Weissel M., Kraupp O. Forsch. 1973; 23: 764-768.
11. Heiss W.D., Bull Schweiz Akad Med Wiss 1980; 36: 183-207.
12. Громова О.А. Сб. Нейрометабо. тер. М., 2000; 40-43.
13. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Егоров С.В. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
14. Бурцев Е.М., Шпрах В.В., Савков В.С. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
15. Шток В.Н. Федорова Н.В. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
16. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Скоромец Т.А. с соавт. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
17. Громова О.А. Сб. Нейрометабо. тер. М., 2000; 31-38.