

# Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжелой и тяжелой астмы в России

Авдеев С.Н.,<sup>1</sup> Григорьева Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Клинический отдел Федерального государственного учреждения  
«НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup> — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного  
профессионального образования «Иркутский ГИУВ», Иркутск

## Введение

По данным фонда Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению [1], медицинские затраты, связанные с оказанием медицинской помощи больным бронхиальной астмой в РФ, составляют 8,5 млрд рублей в год. Основная часть этих затрат (66,6%) приходится на стационарное лечение, то есть на терапию обострений заболевания. При этом расходы на препараты, способные обеспечить больным снижение риска обострений и высокое качество жизни, составляют лишь 21,5% затрат.

Стоимость современной амбулаторной терапии больного бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения представляется достаточно высокой даже для лиц со средним уровнем доходов. Кроме того, заболеваемость бронхиальной астмой особенно высока среди населения с низкими доходами (7,5%), в то время как среди лиц с высоким уровнем доходов заболеваемость не превышает 1,2% [2]. Крайне важно, чтобы больной мог получать терапию без перерывов и не прекращать лечения в периоды хорошего самочувствия. Сказанное делает необходимым поддержание и дальнейшее развитие существующей сегодня системы льготного лекарственного обеспечения больных астмой.

Выбор препарата для терапии больного астмой должен происходить с учетом ожидаемой эффективности и безопасности лечения. Кроме того, очень важно, чтобы базисная терапия обеспечивала не только хороший уровень контроля над симптомами, но и снижала риск обострений. Более дешевая, но недостаточная по объему базисная терапия не только не снижает затраты на оказание медицин-

ской помощи, но, напротив, повышает общие медицинские расходы за счет увеличения числа обострений и госпитализаций больных [3, 4].

Выбор схемы лечения больных бронхиальной астмой основывается на международных рекомендациях [5], согласно которым для терапии больных с умеренным и тяжелым течением заболевания могут применяться несколько альтернативных подходов:

- терапия средними и высокими дозами ингаляционных ГКС в качестве базисной и назначение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности (**рутинная терапия**);
- терапия низкими дозами ингаляционных ГКС в **свободной комбинации** с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия и назначение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности;
- терапия комбинированными препаратами (ингаляционный ГКС и  $\beta_2$ -агонист длительного действия в виде **фиксированной комбинации** в одном ингаляторе) и назначение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности;
- назначение фиксированной комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт) в качестве средства базисной терапии и по потребности (**режим единого ингалятора**).

Наличие перечисленных альтернатив требует сравнительного анализа клинической и экономической эффективности различных способов терапии астмы для каждой конкретной страны и определенной модели лекарственного обеспечения.

Результаты контролируемых исследований показали, что с клинической точки зрения комбинированная терапия астмы более оправдана, чем назначение ингаляционных ГКС в виде монотерапии. Например, присоединение формотерола к терапии

ингаляционными ГКС позволяет дополнительно снизить число обострений и улучшить контроль над симптомами в большей степени, чем применение более высокой (в 4 раза) дозы ГКС [6]. Назначение другого  $\beta_2$ -агониста длительного действия, салметерола, также дает эффект, сопоставимый с удвоением дозы ингаляционных ГКС [7].

Ряд исследований показал, что применение фиксированных комбинаций обеспечивает более высокий терапевтический эффект, чем применение ингаляционных ГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия раздельно, то есть в виде свободных комбинаций [8–10].

Также, опираясь на данные 5 прямых сравнительных исследований двух фиксированных комбинаций — будесонид/формотерол (Симбикорт) и салметерол/флутиказона пропионат (Серетид), можно заключить, что оба препарата обеспечивают примерно одинаковый контроль над симптомами бронхиальной астмы [11–15]. Но если Симбикорт назначается в режиме единого ингалятора, это позволяет снизить число обострений на 20–40 % по сравнению с Серетидом [13, 15].

В последние годы неоднократно предпринимались попытки обосновать экономически целесообразную схему лечения больных бронхиальной астмой в РФ [4, 16–18]. Методология ряда этих исследований подвергалась справедливой критике [20], но в любом случае, в качестве источника данных об эффективности альтернативных схем терапии использовались результаты контролируемых клинических исследований или экстраполяции. Между тем, только 5 % больных ХОБЛ и 6 % больных астмой соответствуют критериям включения в крупные рандомизированные исследования, проводившиеся в последние годы [21], а популяция больных, получающих лечение в отечественных лечебных учреждениях, может принципиально отличаться от популяции больных астмой, включенных в клинические исследования. Кроме того, существенные изменения цен на ряд препаратов в последний год также сделало большинство более ранних фармакоэкономических исследований бронхиальной астмы неактуальными.

В настоящем исследовании авторы поставили своей целью провести клиническую и экономическую оценку альтернативных схем терапии бронхиальной астмы, принятых в реальной клинической практике в РФ. При этом в качестве основной точки оценки эффективности применялись понятия:

1. контроля над симптомами астмы в соответствии с критериями Глобальной инициативы для брон-

хиальной астмы (Global Initiative for Asthma — GINA) [5] и

2. общего контроля над астмой, который, согласно определению группы экспертов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, включает в себя снижение потенциального риска, связанного с ухудшением состояния, развитием обострений, прогрессированием заболевания, а также с возникновением нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения [22].

### Материалы и методы

Исследование проводилось по протоколу, одобренному Независимым этическим комитетом. Протокол исследования предусматривал конфиденциальность и защиту персональных данных пациентов на всех этапах работы с материалами исследования. Исследование не предусматривало проведения дополнительных диагностических процедур или назначение какого-либо лечения и, таким образом, являлось неинтервенционным.

Исследование проводилось путем одномоментного анкетирования посетителей амбулаторных ЛПУ различного уровня в нескольких регионах РФ. В него мог быть включен любой больной БА старше 18 лет, ранее получавший терапию по поводу своего заболевания и давший согласие на анкетирование и последующую работу со своими персональными данными. В исследование не включались больные, которые, по мнению лечащего врача, находились в состоянии обострения БА. Кроме того, у больных, в соответствии с существующей практикой ведения больных БА, должна была быть проведена спирометрия.

После получения письменного согласия на участие в анкетировании больному предлагалось самостоятельно (без участия лечащего врача) заполнить опросник, содержащий вопросы, позволяющие оценить уровень контроля над симптомами заболевания по критериям GINA. Кроме того, больные должны были сообщить о случаях обострений, обращениях за неотложной/скорой медицинской помощью и о случаях госпитализации по поводу обострений астмы за последний год.

Информация о продолжительности заболевания, тяжести БА и объеме фармакотерапии предоставлялась лечащим врачом.

Набор больных проводился с декабря 2010 г. по май 2011 г. и был прекращен после включения в исследование 1000 пациентов. Контроль за ходом исследования и соблюдением принципов Надлежащей

клинической практики (GCP), а также верификация медицинских данных, указанных в индивидуальной регистрационной карте, проводился контрактно-исследовательской организацией Synergy Research Group.

В качестве основных переменных в исследовании применялись:

1. доля больных, достигших контроля над симптомами;
2. доля больных, достигших общего контроля над БА: контролируемая БА на момент осмотра и отсутствие любых обострений заболевания в течение предшествующего года.

Для оценки влияния различных видов базисной терапии БА на шансы достижения контроля больные с умеренным и тяжелым течением заболевания были разделены на группы по характеру назначенного лечения: лечение только ингаляционными ГКС, назначение свободных и фиксированных комбинаций иГКС и  $\beta$ -агонистов длительного действия, терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствии различий в уровне контроля между больными, получавшими различное лечение. Шансы достижения контроля над симптомами и общего контроля над астмой в этих группах сравнивались с применением теста Фишера и оценки отношения шансов. Дополнительные сравнения различных переменных проводились с применением теста Вилкоксона для парных сравнений.

Стоимость амбулаторной лекарственной терапии рассчитывались в соответствии с ценами, указанными в Государственном реестре цен ЖНВЛП (то есть без НДС и торговой надбавки) [23]. Для сравнения сценариев терапии БА использовался коэффициент стоимость-эффективность, при помощи которого сценарии сравнивались по двум параметрам:

- средняя стоимость достижения контроля над симптомами;
- средняя стоимость достижения общего контроля над астмой.

### Результаты исследования

В исследование было включено 1000 больных из 26 центров в 12 городах РФ: Екатеринбург, Иркутск, Краснодар, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Пермь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Уфа, Челябинск.

Средний возраст больных, включенных в исследование, был 50 лет (18–85 лет). Мужчины составили 29 % популяции исследования. В среднем заболевание длилось 12,9 лет (0,5–75 лет). На момент включения в исследование все больные получали лечение по поводу бронхиальной астмы не менее 1 года, в среднем — 9,7 лет (1–61 год). Тяжелое течение заболевания отмечалось у 15 % больных, у 68 % и 17 % — умеренное и легкое течение заболевания соответственно.

Среди больных, получавших фиксированные комбинации, 62 % получали Симбикорт, 36 % — Серетид и 2 % — Фостер. В группе больных, которым были назначены свободные комбинации, 47 % получали различные препараты беклометазона дипропионата (БДП) в сочетании с Атимосом, 6 % — БДП и Оксис, 31 % — БДП и Форадил, 16 % — Форадил Комби.

Таким образом, сравнительное исследование эффективности фармакотерапии было проведено у 834 больных с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой. Сравнимые между собой группы существенно не различались по возрасту, продолжительности заболевания и доле больных с более тяжелым течением заболевания (табл. 1).

Таблица 1

**Основные параметры пациентов, получавших разные схемы базисной терапии**

Показатели	Схема лечения				
	Только иГКС	Любые свободные комбинации	Серетид	Симбикорт, фиксированные дозировки*	Симбикорт в режиме единого ингалятора
Количество пациентов в группе	186	119	164	284	77
Доля мужчин, %	30	21	24	28	31
Средний возраст (max-min), годы	51 (18–80)	53 (19–78)	56 (19–80)	48 (18–85)	51 (20–75)
Средняя продолжительность заболевания, годы	12,4	13,9	15,9	11,5	14,6
Доля больных с тяжёлым течением, %	10	20	28	10	22

*Примечание.* \* — Симбикорт в качестве базисной терапии утром и вечером

Таблица 2

**Доля больных, достигших контроля над астмой, и средняя стоимость базисной терапии**

Терапия	Доля больных с контролем над симптомами, %	Доля больных с общим контролем над астмой, %	Стоимость лечения руб./мес.
Только ИГКС	16,7	8,6	305
Любые свободные комбинации	14,6	9,7	1019
Любые фиксированные комбинации	21,9	12,5	1336
Серетид	18,8	10,6	1299
Симбикорт, фиксированные дозировки	22,3	12,8	1359
Симбикорт в режиме единого ингалятора	31,6	22,4	1613

В сравниваемых группах доля пациентов, у которых был достигнут контроль над симптомами, различалась от 16,7 % (рутинная терапия) до 31,6 % (Симбикорт в режиме единого ингалятора). Доля больных с общим контролем над астмой оказалась минимальной в группе рутинной терапии (8,6 %), в то время как среди пациентов, получавших Симбикорт в режиме единого ингалятора, 22,4 % больных достигли общего контроля над заболеванием (табл. 2).

По степени достижения контроля над симптомами назначение Симбикорта в режиме единого ингалятора имело статистически значимое преимущество над любым иным видом терапии (OR 1.96 [1.189–3.219];  $p = 0,01$ ). Шансы на достижение общего контроля над астмой в группе Симбикорта (режим единого ингалятора) оказались достоверно выше, чем при назначении любой другой базисной терапии (OR 2.16 [1.237–3.763];  $p = 0,009$ ).

Стоимость лечения комбинированными препаратами (включая расходы на бронхорасширяющие средства для купирования симптомов и препараты дополнительной терапии, назначенные врачами) составляла примерно 1 300–1 600 рублей в месяц. В то же время существенно менее эффективная рутинная терапия обходилась в среднем в 305 рублей в месяц.

На рис. 1 и 2 представлены показатели стоимости — эффективность для различных схем амбулаторной терапии астмы. Как видно из представленных данных, минимальные затраты на достижение контроля над симптомами (рис. 1) и общего контроля (рис. 2) были отмечены при назначении больным с умеренной и тяжелой астмой комбинации будесонид/формотерол (Симбикорта) в режиме единого ингалятора.

**Обсуждение и выводы**

Данные для оценки экономической эффективности различных схем терапии больных с умеренным и тяжелым течением астмы были получены нами в ходе наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. Это касается и клинической эффективности сравниваемых терапевтических схем, и данных о стоимости терапии. Учитывая сравнительный характер исследования, при подсчете стоимости медикаментозного лечения мы ограничились использованием цен, приведенных в Государственном реестре цен ЖНВЛП, полагая, что такой подход в достаточной мере отражает соотношение между стоимостью сравниваемых препаратов. Хотя на практике реальная стоимость амбулаторной терапии будет выше приведенной в исследовании, это не должно оказать существенного влияния на результаты исследования.

Преимущество использования данных, полученных при аудите реальной клинической практики, заключается в том, что в настоящем исследовании мы рассчитывали стоимость реально назначенных препаратов, не прибегая к моделированию или подбору лекарственных форм, более оптимальных в плане стоимости.

Для оценки эффективности затрат мы применяли два маркера параметра качества оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой: контроль над симптомами и общий контроль над заболеванием. При этом в наших расчетах мы учитывали только стоимость лекарственной терапии. Никакие другие затраты, связанные с лечением больных бронхиальной астмой, не принимались в расчет, также как и снижение расходов, связанных с терапией обострений астмы.

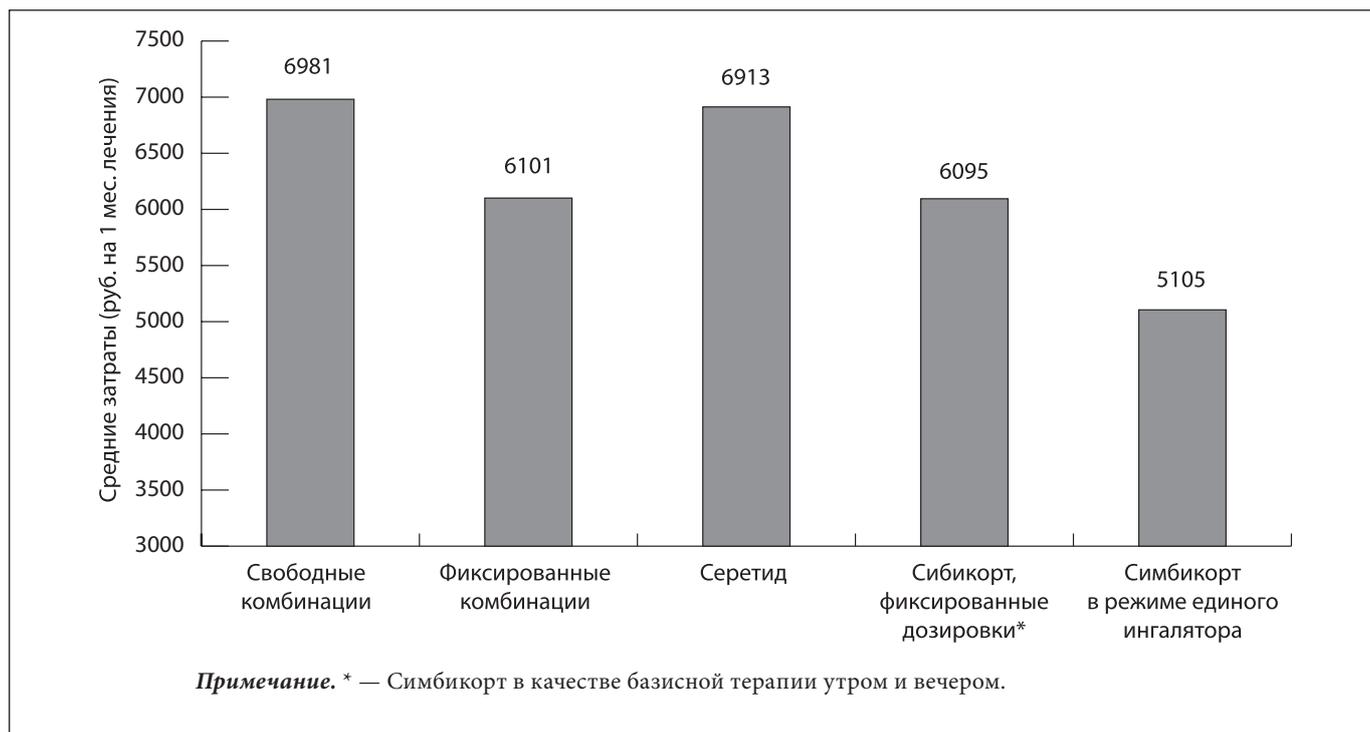


Рис. 1. Достижение контроля над симптомами (стоимость — эффективность) в расчёте на 1 больного со среднетяжёлой бронхиальной астмой

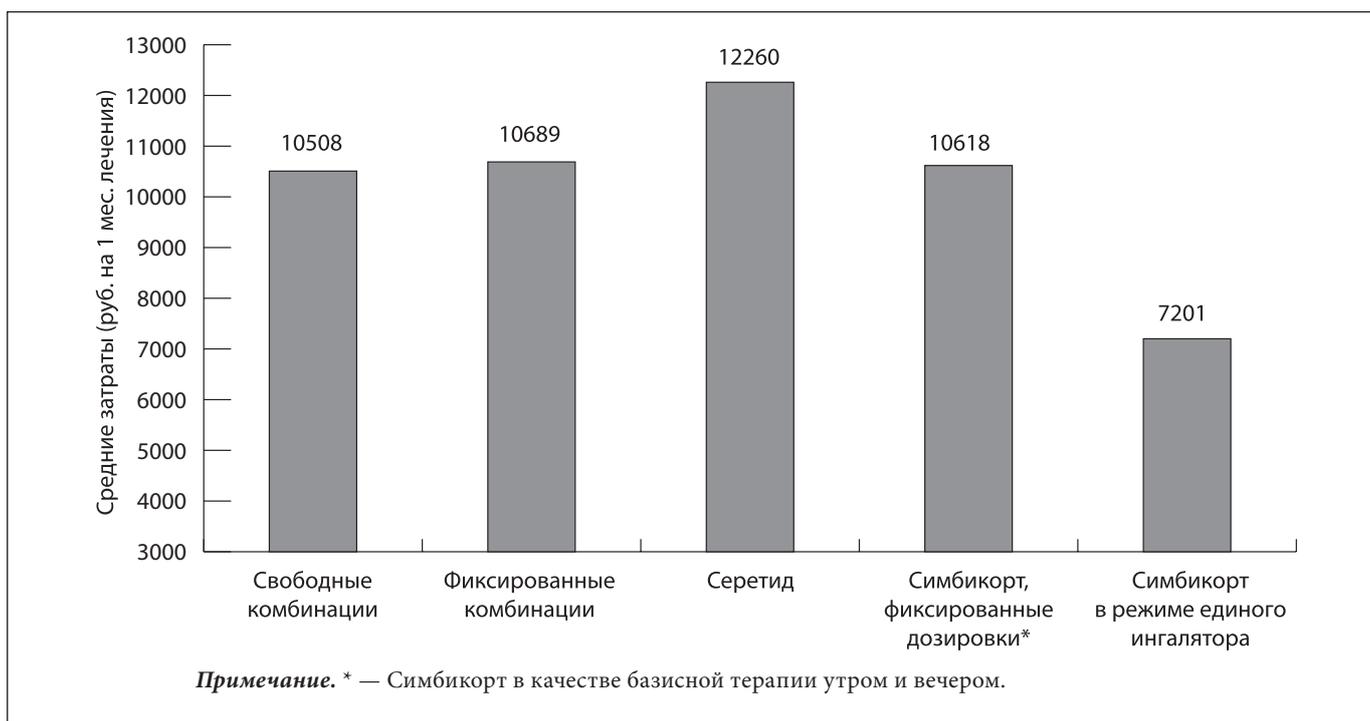


Рис. 2. Достижение общего контроля над астмой (стоимость — эффективность) в расчёте на 1 больного со среднетяжёлой бронхиальной астмой

С одной стороны, сравниваемые нами группы существенно отличались по числу обострений и затратам, связанным с их терапией. Например, в группе больных, получавших рутинную терапию, обострения различной тяжести в течение года име-

ли 70,4% больных, 27,8% больных пропускали из-за обострений работу или учебу. В группе, получавшей лечение Симбикортом в режиме единого ингалятора, обострения в течение года отмечались только у 54,3% больных, а о пропусках учебы или работы сообщили

лишь 14,8% опрошенных. Однако оценка бюджетных потерь, связанных с обострениями астмы, может быть проведена лишь приблизительно, а методики подобных расчетов нередко вызывают справедливые возражения. Кроме того, финансирование госпитализаций и льготного лекарственного обеспечения происходит из разных источников. Поэтому трудно убедить организаторов здравоохранения, отвечающих за льготное лекарственное обеспечение больных астмой, в необходимости увеличения расходов на амбулаторную терапию, указывая на то, что это приведет к снижению расходов в других областях системы здравоохранения.

Исследование показало, что затраты на достижение контроля при использовании Симбикорта в режиме единого ингалятора оказались на 47,5% ниже, чем при терапии Симбикортом в фиксированной

дозе, на 70,3% ниже, чем при назначении Серетиды, и на 45,9% меньше, чем при использовании свободных комбинаций.

Таким образом, для исследования мы выбрали наиболее близкий для практического врача и общепризнанный маркер эффективности медицинской помощи — контроль над астмой. Исходя из подобной перспективы, можно заключить, что в условиях реальной российской клинической практики наиболее оптимальным путем достижения контроля над заболеванием у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой является терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора. Альтернативные схемы терапии, предусмотренные международными рекомендациями, существенно уступают как в клиническом, так и в экономическом плане.

#### Литература

1. Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. — М., 2010. — 15 с.
2. Здравоохранение в России. Стат. сб./Росстат. — М., 2009. — 365 с.
3. Цой А. Н., Архипов В. В., Чапурин С. А., Чурилин Ю. Ю. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмы. //Пульмонология., 2007; № 3.: С. 34–40.
4. Авксентьева М. В., Курбачева О. М. Оценка затрат на лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой при различных схемах поддерживающей терапии. //Атмосфера, Пульмонология и аллергология. 2009.; № 4.: С. 22–26.
5. GINA, 2009 — Global strategy for asthma management and prevention. (<http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-globalstrategy-for-asthma.html>).
6. Pauwels R. A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. //N. Engl. J. Med. 1997; № 337.: P. 1405–11.
7. Shrewsbury S. Metaanalysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). //BMJ. 2000.; № 320.; P. 1368–1373.
8. Zetterström O., Buhl R., Mellem H. et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. //Eur. Respir. J. 2001.; № 18.: P. 262–268.
9. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. //Respir. Med. 2009.; Vol. 103. № (1). P.: 41–9.
10. Ställberg B., Ekström T., Neij F. et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma. //Respir. Med. 2008. Vol.;102. № (10.)P.:1360–70.
11. Dahl R., Chuchalin A., Gor D., et al. EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. //Respir. Med. 2006.; № 100.: P. 1152–1162.
12. Aalbers R., Backer V., Kava T. T. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. //Curr. Med. Res. and Opinion. 2004.; Vol. 20. № (2.): P. 225–240.
13. Kuna P., Peters M. J., Manjra A. I., et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. //Int. J. Clin. Pract. 2007.; Vol. 61. № (5):. P. 725–736.
14. Bousquet J., Boulet L. P., Peters M. J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. //Respir. Med. 2007.; Vol. 101. № (12):. P. 2437–2446.
15. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? //Eur. Respir. J. 2005.; № 26.: P. 819–828.
16. Язудина П. И. с соавт. и др. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОПТИМА). //Фармакоэкономика. 2010.; № 1.: P. 40–46.
17. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. //Фармакоэкономика. 2010.; № 1.: P. 47–52.
18. Язудина П. И. Фармакоэкономический анализ терапии бронхиальной астмы лекарственным средством Фостер. Отчёт. ММА им. И. М. Сеченова 5 июня 2009 г.
19. Белевский А. С., Авдеев С. Н., Овчаренко С. И., Княжеская Н. П., Цой А. Н., Архипов В. В. Письмо в редакцию журнала «Consilium Medicum». //Consilium Medicum. 2010.: № 3. (Доступно по адресу: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/19486/>).
20. Travers et al. //Resp. Med. 2007.; № 101.: P. 1313–20.
21. Bateman E. D., Reddel H. K., Eriksson G. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. //J. All. Clin. Immunol. 2010.; Vol. 125. № (3):. P. 600–608.
22. Государственный реестр цен ЖНВЛП. Доступно по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.

# Клинико-экономический анализ лекарственной формы вальпроата в виде микрогранул при эпилепсии больных младшего возраста

Зырянов С. К.,<sup>1</sup> Болдырева С. Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> — Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Эпилепсия для нашей страны представляет серьезную медицинскую проблему с отчетливой социально-экономической компонентой, требующую не менее 14 млрд руб. в год затрат общественного здравоохранения [1]. Однако расходы общества при этом заболевании у детей оценить очень сложно, вследствие трудностей учета многих показателей. Тем не менее, очевидно, что эффективная противоэпилептическая фармакотерапия, улучшающая качество жизни ребенка, предупреждающая развитие ментальных нарушений, уменьшающая количество госпитализаций и снижающая необходимость ухода за больным со стороны родителей или опекунов, будет способствовать сохранению ресурсов общественного здравоохранения. Вальпроат считается одним из основных фармакологических корректоров эпилепсии у детей и подростков, обладающим также высоким профилем безопасности и экономической эффективностью [2, 3]. Фармакоэпидемиологические исследования показывают, что, несмотря на внедрение новых препаратов, вальпроат удерживает высокую долю в назначениях неврологов при эпилепсии у детей (рис. 1) [4].

В европейских странах в течение 5 лет у детей в возрасте 2–11 лет вальпроат стабильно удерживает 54–55% рынка возмещаемых антиконвульсантов в этой возрастной категории [5]. Таким образом, налицо феномен удержания вальпроата на высокой планке фармацевтического рынка, что связано не только с его эффективностью и переносимостью, но и с постоянно обновляющимся арсеналом лекарственных форм, адресованных различным группам больных, в том числе и детям.

С момента внедрения в лечебную практику в 1967 г. было предложено много различных ле-

карственных форм вальпроата, ставивших целью улучшение приверженности больных к терапии, повышение ее эффективности и переносимости. Существенным прорывом на этом пути стало производство и применение таблеток вальпроата замедленного высвобождения, что избавило больных от необходимости многократного приема и минимизировало нежелательные лекарственные реакции [6, 7]. Однако, эти лекарственные формы не вполне адаптированы для детей, поскольку величина, плотность и вкус таблеток не всегда способствуют безупречному их проглатыванию, к тому же дозирование в зависимости от массы тела ребенка затруднено. Передозировка вальпроата, к которой наиболее чувствительны именно дети, может сопровождаться нарастанием нежелательных побочных эффектов [8]. До недавнего времени выход из положения лежал в плоскости применения жидкого вальпроата, что позволяло осуществлять более корректное дозирование. В то же время, необходимость многократного приема в сутки может потенциально негативно восприниматься родителями, воспитателями дошкольных учреждений и влиять на регулярность применения и, как следствие, эффективность препарата.

Инновационным средством, обращающимся на отечественном рынке в течение последних нескольких лет, является вальпроат в виде гранул пролонгированного действия (Депакин Хроносфера, производства Санофи Винтроп Индустрия, Франция). Особенностью этой лекарственной формы являются микрогранулы, защищенные от повреждающего действия желудочного сока, высвобождающиеся в тонком кишечнике. Фактически рассматриваемая лекарственная форма представляет собой другой препарат вальпрооевой кислоты — Депакин

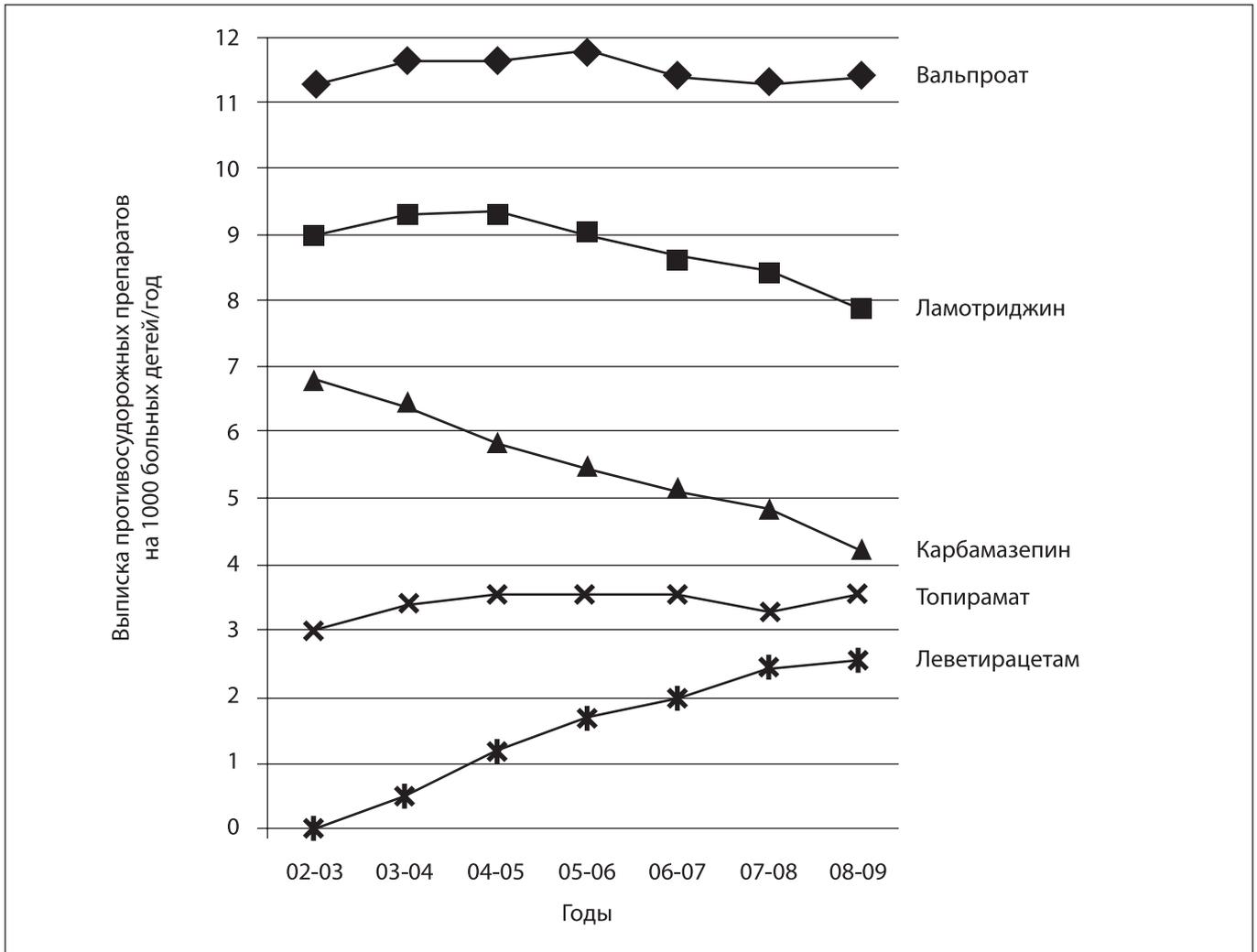


Рис. 1. Динамика назначений антиконвульсантов детям в 2002—2009 гг. в Австралии

Хроно — как бы «разбитый» на миллионы частичек, каждая из которых покрыта своей собственной оболочкой. Основным побудительным мотивом создания препарата в виде микрогранул было обеспечить точное дозирование у детей (мг/кг массы тела, чего, как уже было сказано выше, трудно достичь при использовании таблеток), облегчить проглатывание лекарства (что может быть полезно и у больных старших возрастных групп, испытывающих затруднение при глотании), возможность сделать вкус индифферентным. Последнее обстоятельство важно для детской практики, поскольку добавление микрогранул в привычную любимую ребенком пищу, абсорбция которой не влияет на всасывание хроносфер, позволяет сделать прием препарата максимально комфортным и необременительным для больного.

Абсолютно идентичная таблеткам пролонгированного действия фармакокинетика микрогранул (одинаковые объемы распределения, время установ-

ления пиковой и поддержание стабильной концентрации в плазме крови, площади под кривой «концентрация-время», периоды полувыведения и др.) стала ключевым фактором рекомендации замены таблеток «хроно» на микрогранулы «хроносферы» в эквивалентных дозировках у детей с эпилепсией [9]. В данном случае речь идет о полной биоэквивалентности одной лекарственной формы другой одного и того же оригинального препарата, что подтверждено ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора (Письмо № 2186 от 7 июля 2010 г.) (имеется в распоряжении редакции).

Перевод на микрогранулы в целях более точного дозирования может быть произведен также с жидких форм вальпроата, причем при этом не требуется никакого «отмывочного» периода, а эффективность лечения имеет тенденцию к улучшению. Вкусовая привлекательность микрогранул в сравнении с рас-

твором для приема внутрь выростала в среднем на 83 % ( $p < 0,05$ ), трудности при дозировании и приеме уменьшались на 52,8 % ( $p < 0,05$ ), пропуски приема в течение последнего месяца отметили на 5,6 % респондентов меньше. Наблюдение за больными в течение полугода подтвердило, что все 108 детей продолжили лечение хроносферой. При этом эффективность этой формы, оцененная по отсутствию эпилептических припадков, составила 84,3 %, а такие нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении раствора, как беспокойство, сомнолентность, увеличение аппетита, диспепсия, головная боль, имели тенденцию к снижению [10].

Таким образом, налицо клинико-фармакологические предпосылки для использования вальпроата в виде микрогранул при эпилепсии в педиатрической практике. Однако вопросы экономической целесообразности такого подхода к лечению до настоящего времени не изучались. Вместе с тем, актуальность его стоимостных аспектов для программ государственного (страхового) возмещения, трудно переоценить.

Целью работы была экономическая прогнозная оценка вальпроата в виде микрогранул для приема внутрь при эпилепсии у детей, которая позволила бы рекомендовать/отклонить возмещение его стоимости в рамках государственного (страхового) покрытия.

Для предварительного анализа использованы результаты наблюдательного исследования по применению Депакина Хроносфера, осуществленного в Российской Федерации в 2009–2010 гг. [11]. Анализ практики назначений произведен у детей в возрасте 6 месяцев — 17 лет с подтвержденным диагнозом, у которых до этого не проводилась противоэпилептическая фармакотерапия, при исключении у них гепатита или непереносимости вальпроата.

Стартовая доза Депакина Хроносфера составляла 10–15 мг/кг в сутки, темп титрации — по 5–10 мг/кг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза — 20–30 мг/кг в сутки. При отсутствии адекватного ответа она увеличивалась до 50–60 мг на 1 кг массы тела под врачебным контролем. Больные принимали препарат с пищей: микрогранулы насыпали на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре). Депакин Хроносфера применялся как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами, применявшимися до начала терапии Депакином. Продолжительность наблюдения составляла не менее 2 мес. Об эффективности терапии судили на основании изменения количества приступов, а также по субъективной оценке врача и пациента или его

родителей. Переносимость лечения оценивали на основании полученных от пациента или его родителей данных о нежелательных явлениях, в том числе серьезных.

В исследование вошло 297 детей в возрасте до 17 лет, причем 180 пациентов (60,6 %) были моложе 7 лет, 117 (39,4 %) — 7–17 лет. По итогам анализа разброс дозировок составил 9,4–73,5 мг/кг; средняя суточная доза составила 26,9±8,2 мг/кг. Так, средняя масса ребенка в группе до 7 лет составила 21,5±4,9 кг, а в группе старше 7 лет 35,9±9,5 кг. Следовательно, среднесуточная дозировка Депакина Хроносфера в младшей группе составила 578 мг (26,9 мг/кг x 21,5 кг), а в старшей — 965 мг (26,9 мг/кг x 35,9 кг). Расчет средневзвешенной суточной дозы произведен по следующей формуле:

$$\text{Доза}_{\text{срв}} = \text{Доза}_1 \times \text{ЧН}_1 + \text{Доза}_2 \times \text{ЧН}_2, \text{ где}$$

- $\text{Доза}_{\text{срв}}$  — средневзвешенная суточная доза;  
 $\text{Доза}_1$  — средняя доза в группе детей до 7-летнего возраста включительно;  
 $\text{ЧН}_1$  — частота назначений в группе детей до 7-летнего возраста включительно по отношению к общему количеству детей, включенных в анализ;  
 $\text{Доза}_2$  — средняя доза в группе детей старше 7 лет;  
 $\text{ЧН}_2$  — частота назначений в группе детей старше 7 лет по отношению к общему количеству детей, включенных в анализ.

Средневзвешенная суточная доза Депакина Хроносфера, рассчитанная по вышеприведенной формуле, составила 730 мг/сут (578 мг/сут x 0,606 + 965 мг/сут x 0,394). Данная дозировка коррелирует с результатами по дозе Депакина Хроно, полученными в международном исследовании у детей [12]. Немаловажно отметить, что и эффективность Хроносферы, оцененная через 2 мес., также совпала с таковой таблеток Хроно — 70,4 и 75 % соответственно, что является клиническим доказательством тождественности этих лекарственных форм. Показатель «стоимость-эффективность» (СЕР) для Депакина Хроносфера, рассчитанный по формуле:

$\text{СЕР} = \text{прямые расходы (на 100 больных)}/\text{эффективность (\%)}$ , составил 2497 руб. ((879 руб. x 2 мес.) ÷ 70,4 %). В качестве стоимости взята максимальная цена Депакина Хроносфера 750 мг № 30 в оптовом канале в 879 руб. [13]. Короткий, 2-месячный период наблюдения не позволяет сделать вывод о среднесрочном (на год) экономическом прогнозе в получении результатов. С течением времени от начала

приема эффект Хроносферы нарастает, как и Хроно. Так, для Хроно, эффективность через 3 месяца увеличилась на 10 %, а через 6 месяцев лечения у детей составила 83,7 % (отсутствие приступов) [12]. Если же суммировать параметры «отсутствие приступов» и «значительное снижение количества приступов», то показатель эффективности Депакина Хроно составляет для детей не менее 97,7 % через 6 месяцев от начала лечения.

Для определения экономических горизонтов лечения в течение года были использованы данные наблюдения за детьми, больными фокальной эпилепсией, получавшими Депакин Хроносфера в течение 12 месяцев, наблюдающихся у эпилептолога в Детской городской больнице № 1 Санкт-Петербурга. До начала применения этого препарата больные противосудорожной терапии не получали. Клинико-экономический анализ осуществлен по медицинским и демографическим данным наблюдения у 50 детей (26 мальчиков и 24 девочки), средний возраст которых на момент начала лечения составил  $2,5 \pm 0,7$  года (2 мес. — 6 лет), причем, детей в возрасте до 3-х лет было 31 чел., в возрасте 3 и старше — 19 чел. Динамика эффективности, оцененная по отсутствию приступов и по снижению на 75 % и более по точкам «через 2 мес.», «через 6 мес.» и «через 12 мес.» от начала терапии, представлена в табл. 1 и на рис. 2.

Уже через 2 мес. лечения более чем у  $\frac{1}{2}$  больных приступы не возобновлялись, а если судить по комплексной оценке «отсутствие приступов + снижение более, чем на 75 %», то эффективность составляет не менее 66 %. К точке «через 6 мес» аналогичный показатель возрос и составил 98 %, к концу наблюдения у всех больных отмечена высокая эффективность Депакина Хроносфера, причем приступы полностью прекратились у 94 % детей.

Эффективность Депакина Хроно у детей, правда, несколько более старшего возраста, которым уже можно давать таблетированные лекарственные формы, при аналогичном проанализированному в нашем наблюдении, типе эпилепсии, сопоставима с той, что получена нами [3]. Эффективность Депакина Хроно у подростков также сопоставима с эффективностью Депакина Хроносфера у детей [14]. Эти факты указывают на клиническую тождественность Депакина Хроносферы и Депакина Хроно при эпилепсии у больных младших возрастных групп, которым вальпроат назначается в качестве стартовой терапии.

Начальная доза Депакина Хроносфера была в среднем 261 мг, к точке «через 2 мес.» она увеличилась на 32,1 %, через 6 мес. — на 49 %. На последнем визите коррекция дозы достигла в среднем +60,2 % (табл. 1). Средняя полученная доза препарата в течение первых 2 мес. составила 15 660 мг (261 мг x 60 дней). Через полгода в среднем ребенок получил 57 060 мг препарата (345 мг x 120 дней + 15 660 мг). К окончанию наблюдения (к 12 мес.) средняя потребленная доза вальпроата составила 127 080 мг (389 мг x 180 дней + 57 060 мг). Для расчета стоимости потребленного препарата в связи с применением разных лекарственных форм, отличающихся по цене, была применена формула расчета средневзвешенной стоимости 1 мг. При этом учитывалось, что 13 детей (26 %) получали препарат в виде микрогранул по 250 мг, а 37 детей (74 %) — по 500 мг. Стоимость Депакина Хроносфера 250 мг № 30–656,57 руб., Депакина Хроносфера 500 мг № 30–666,91 руб. как финальная цена с учетом всех надбавок к цене Государственного реестра цен и НДС по Москве, что моделирует ситуацию включения Депакина Хроносфера в программы государственного возмещения (в аукционах цена должна быть меньше, но учесть ее в данном исследовании

Таблица 1

**Параметры клинико-экономической эффективности Депакина Хроносфера у детей с эпилепсией**

Параметр	Исходный	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Количество больных с приступами (n, %)	50 (100 %)	33 (66 %)	20 (40 %)	3 (6 %)
Из них:				
Снижение числа приступов на 75 % и более (n)		16	19	3
Снижение числа приступов на 50 % и более (n)		7	1	
Без изменений (n)		10		
Количество больных без приступов (n, %)	0	17 (34 %)	30 (60 %)	47 (94 %)
Средняя доза препарата (мг/сут)	261	345	389	418
Среднее количество препарата, потреблённое на момент визита от старта терапии (мг/пациент)	—	15 660	57 060	127 080
Стоимость препарата (руб./пациент)				6 989,4
«Стоимость-эффективность»				7 435,5
Эффективность вложений (коэффициент)				15,6

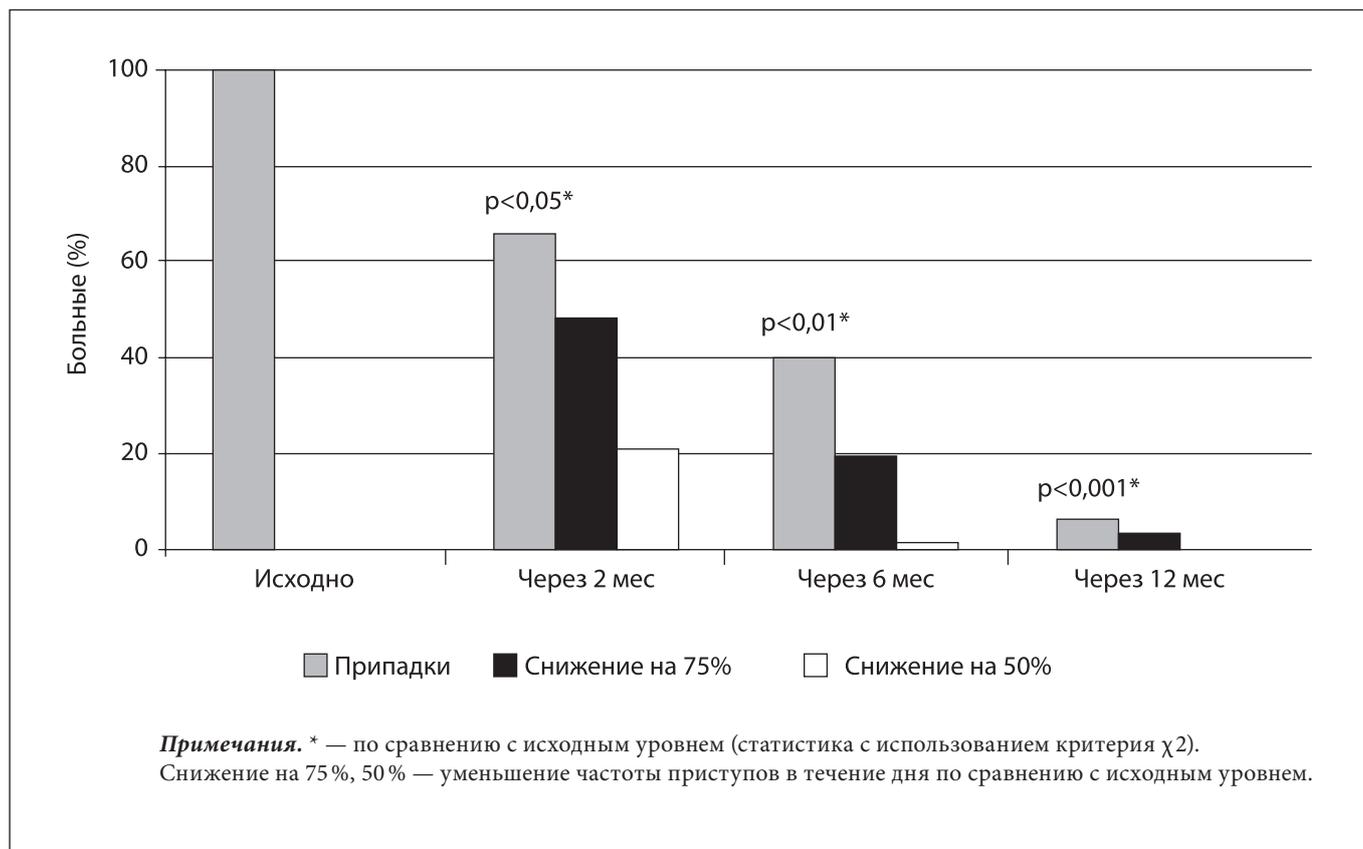


Рис. 2. Динамика эффективности Депакина Хроносфера® у детей с фокальной эпилепсией

не представляется возможным) [13]. Средневзвешенная стоимости 1 мг рассчитана по формуле:

$$СТ_{срв} = СТ_{250} \times ЧН_{250} + СТ_{500} \times ЧН_{500}, \text{ где}$$

- $СТ_{срв}$  — средневзвешенная стоимость 1 мг;
- $СТ_{250}$  — цена 1 мг упаковки по 250 мг;
- $ЧН_{250}$  — частота назначения препарата по 250 мг;
- $СТ_{500}$  — цена 1 мг упаковки по 500 мг;
- $ЧН_{500}$  — частота назначения препарата по 500 мг.

$СТ_{срв}$  составила 0,055 руб. (0,088 руб.  $\times$  0,26 + 0,044 руб.  $\times$  0,74), а за полную потребленную в течение года дозу Депакина Хроносфера — 6 989,4 руб. (0,055 руб.  $\times$  127 080 мг). С учетом этого, показатель «стоимость-эффективность» составляет 7 435,5 руб., что является приемлемым для государственного возмещения, и даже меньше, чем для вальпроата иной лекарственной формы при эпилепсии подростков [3].

Эффективность вложений определена как отношение стоимости Депакина Хроносфера у тех, у кого припадки полностью прекратились, к таковой у тех,

у кого они сохранялись через 12 мес. от начала терапии. Параметр составил 15,6, что фактически означает высокую экономическую отдачу при применении Депакина Хроносфера.

Интересно отметить, что у тех 17 детей, у которых через 2 мес. приема препарата приступы отсутствовали, и еще у 10 больных из 16, у кого наблюдалось резкое сокращение числа приступов (на 75 % и более), средняя дозировка была ниже, чем в целом по группе, и составила 273 мг/сут. Она не менялась через 6 мес. и к точке «12 мес.» и отличалась от финальной на 34,7 %. При этом полученная ко 2 мес. наблюдения эффективность не уменьшалась, а, наоборот, нарастала — все 16 детей, у кого на точке «2 мес.» еще были приступы, через 12 мес. их уже не имели. Количество потребленного препарата для этой подгруппы больных было меньше — 15 660 мг/больной в течение первых 2 мес., в течение оставшихся 10 мес. (300 дней) было 81 900 мг (273 мг/сут  $\times$  300 дней), в совокупности за год — 97 560 мг/больной. Средняя стоимость лечения в этой подгруппе больных может составить 5 365,8 руб./больной (97 560 мг  $\times$  0,055 руб.), что ниже на 23,2 % чем стоимость по всей группе наблюдения на 1 больного.

## Заключение

Депакин Хроносфера — микрогранулированная лекарственная форма вальпроата, имеющая сходные клинико-фармакологические характеристики с таблетками вальпроата пролонгированного действия, существенно расширяет возможности эффективного лечения эпилепсии у детей, поскольку:

- облегчает пероральный прием;
- обеспечивает более корректное дозирование;
- повышает приверженность больных детей и их родителей к соблюдению врачебных рекомендаций.

Клиническая эффективность Депакин Хроносфера у детей с фокальной эпилепсией, ранее не получавших антиконвульсантов, по данным 12-месячного наблюдения составляет не менее 94 %.

Экономическая составляющая лечения Депакин Хроносфера удовлетворяет насущной потребно-

сти отечественного здравоохранения — рациональному расходованию бюджетных средств при лечении эпилепсии у детей младших возрастных групп.

Включение вальпроата в виде лекарственной формы «микрогранулы» в стандарты лечения детей, больных эпилепсией, а также программы государственного (страхового) возмещения представляется оправданным с клинической и экономической точек зрения.

## Ограничения анализа

Анализ выполнен на основании ретроспективных данных у детей с одной формой эпилепсии. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с применением микрогранул вальпроевои кислоты у детей с различными формами эпилепсии для последующей фармакоэкономической экспертизы.

## Литература

1. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С. и соавт. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России//Качественная клиническая практика. — 2004. — № 4. Спецвыпуск. — 89 с.
2. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy//Pediatr Drugs 2006; 8 (2): 113–129.
3. Зырянов С. К., Болдырева С. П. Вальпроевои кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков//Качественная клиническая практика. 2011; 1:66–71.
4. Cohen S. A., Lawson J. A., Graudins L. V. et al. Changes in anticonvulsant prescribing for Australian children: Implications for Quality Use of Medicines//J Paediatr Child Health. 2011 Nov 3. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02223.x.
5. Hsia Y., Neubert A., Sturkenboom M. C. et al. Comparison of antiepileptic drug prescribing in children in three European countries//Epilepsia. 2010;51 (5):789–796.
6. Brodie M. J. Antiepileptic drug therapy the story so far//Seizure. 2010;19 (10):650–655.
7. Doughty J., Baker G. A., Jacoby A., Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy//Epilepsy Behav 2003;4:710–716.
8. Hollingworth S. A., Eadie M. J. Antiepileptic drugs in Australia: 2002–2007//Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19 (1):82–89.
9. Dulac O., Alvarez J. C. Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once- or twice-daily administration//Pharmacotherapy. 2005;25 (1):35–41.
10. Verrotti A., Nanni G., Agostinelli S. et al. Effects of the abrupt switch from solution to modified-release granule formulation of valproate//Acta Neurol Scand. 2011;1–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01568.x.
11. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2010; 3: 52–57.
12. Jędrzejczak J., Kuńčikova M., Magureanu S. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy//European Journal of Neurology 2008, 15: 66–72.
13. <http://www.pharmvestnik.ru/calculator.html> на 18 ноября 2011 г.
14. Herranz J. L., Arteaga R., Adin J., Armijo J. A. Conventional and sustained-release valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a randomized and crossover study comparing clinical effects, patient preference and pharmacokinetics//Eur J Clin Pharmacol. 2006;62 (10):805–815.

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

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

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

<sup>2</sup> — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

<sup>3</sup> — Представительство компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ», Австрия

<sup>4</sup> — 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 Церебролизином 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 полусарного 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 аспаратаминотрансферазы) 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 Церебролизинум 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 Церебролизинум):

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

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
<b>Итого</b>		<b>4</b>	<b>3,3</b>

**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 консультированы 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
<b>ИТОГО, руб.</b>			<b>16 034 300</b>
<b>В среднем на одного пациента, руб.</b>			<b>66 810</b>

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
<b>ИТОГО, руб.</b>			<b>1 368 040</b>
<b>В среднем на одного пациента, руб.</b>			<b>5 700</b>

*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
<b>ИТОГО, руб.</b>			<b>25 435 040</b>
<b>В среднем на одного пациента, руб.</b>			<b>4 540</b>

Таблица 20

**Затраты на сопутствующие препараты на 240 больных инсультом**

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

Таблица 21

**Прямые немедицинские затраты на 240 больных с инсультом**

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

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
<b>ВСЕГО, руб.</b>	<b>32 388 706</b>	<b>134 953</b>

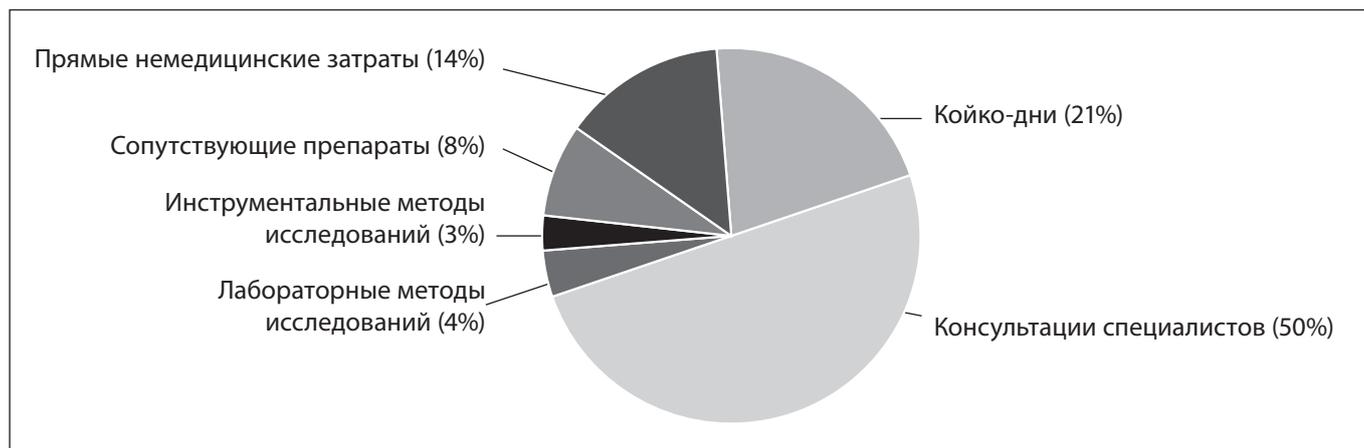


Рис. 1. Процентное распределение затрат на стационарную помощь больным с инсультом

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
<b>ВСЕГО, руб.</b>	<b>4 760 640</b>	<b>19 836</b>

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.
<b>ВСЕГО:</b>	<b>37 149 346 р.</b>
<b>В среднем на 1 пациента:</b>	<b>154 789 р.</b>

**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-

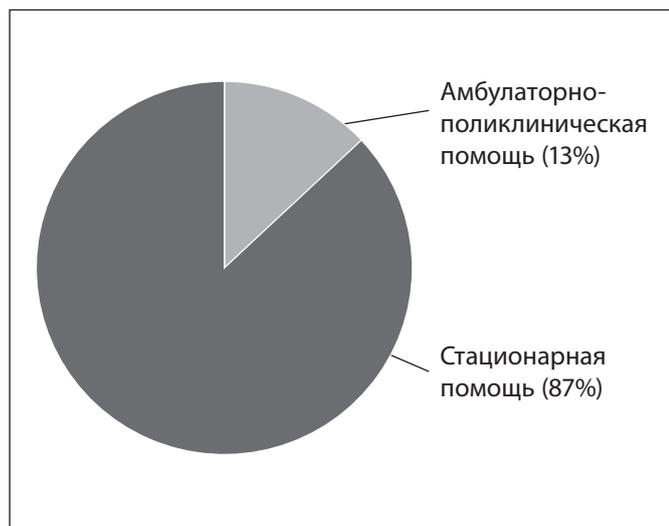


Рис. 3. Процентное соотношение стоимости лечения инсульта в течение первых 6 месяцев

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>21 780</b>

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
<b>ИТОГО, руб.</b>			<b>11 998 480</b>
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>51 941</b>

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>5 285</b>

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>2 306</b>

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, РЭГ — 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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>	<b>88 801</b>

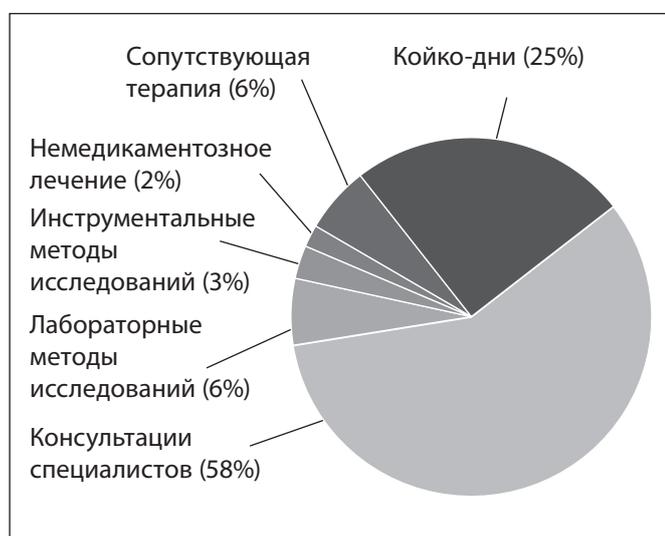


Рис. 4. Процентное соотношение стоимости плановой госпитализации после инсульта на 231 пациента

**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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>55 703</b>

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>4 187</b>

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>8 556</b>

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
<b>В среднем на 1 пациента, руб.</b>			<b>18 343</b>

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
<b>ИТОГО, руб.</b>	<b>108 898</b>

**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.

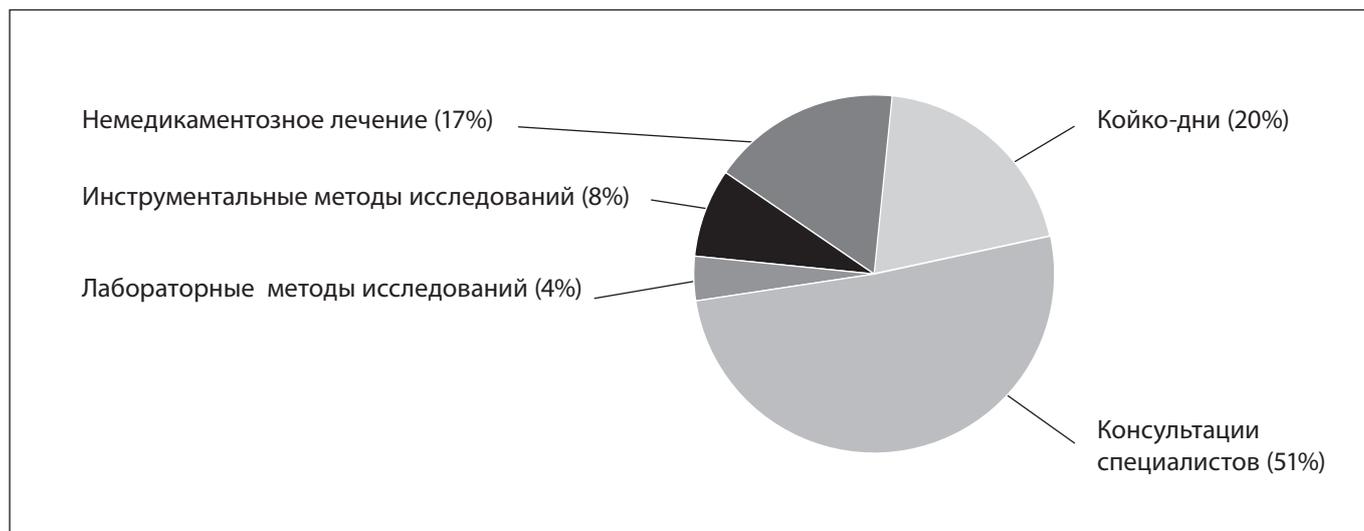


Рис. 6. Процентное соотношение стоимости средних прямых медицинских затрат на одного пациента с ЦСК/ТИА

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 Церебролизин, вводимым парентерально в дозе 20 мл/сутки в острейшем периоде ишемического инсульта, является безопасной и хорошо переносится.

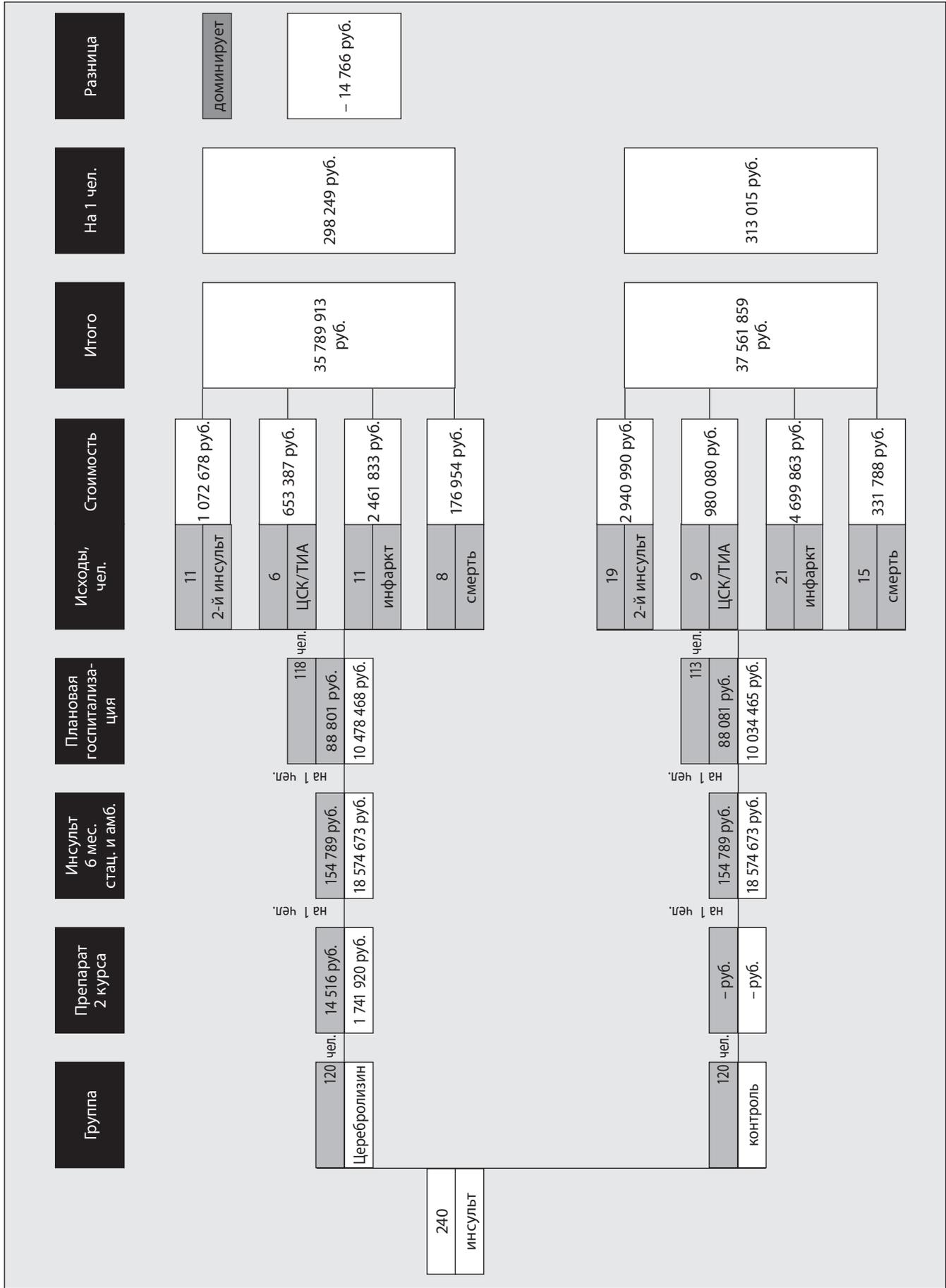


Рис. 7. Схема стоимости средних общих прямых медицинских затрат на одного пациента в группах сравнения

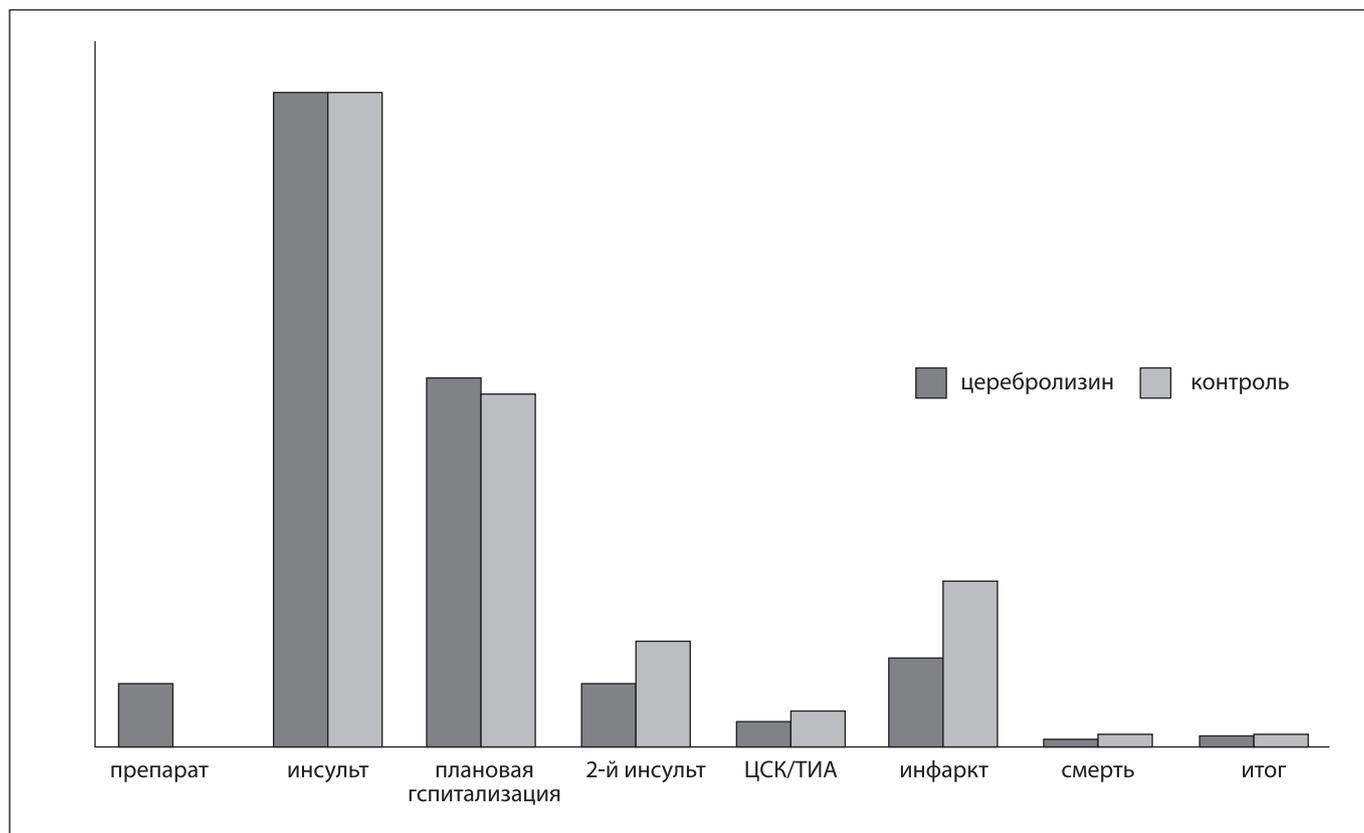


Рис. 8. Сравнение общих затрат и исходов в группах лечения, 12 мес.

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](http://www.government.ru).

# Анализ минимизации затрат терапии ВИЧ-инфекции этравирином и ралтегравиром

Белоусов Ю. Б.<sup>1</sup>, Афанасьева Е. В.<sup>2</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>2</sup>, Бекетов А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

## Введение

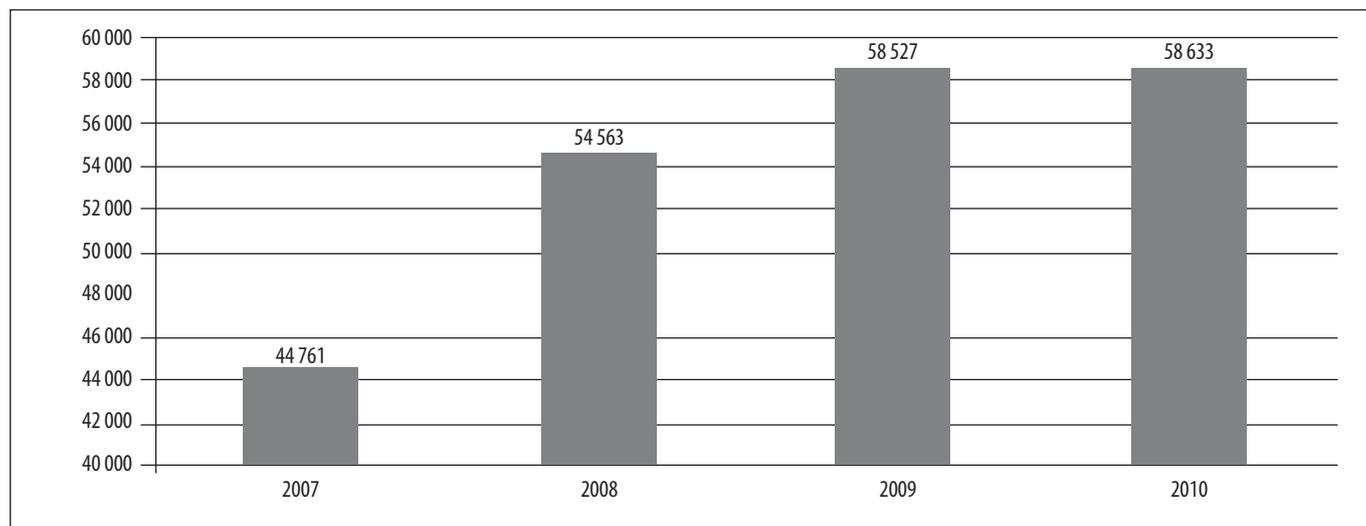
СПИД — одна из важнейших социальных проблем современности. Эпидемия СПИДа, ведущая к стойкой утрате трудоспособности и преждевременной смертности, является приоритетной проблемой мирового сообщества. Несмотря на колоссальные меры по борьбе со СПИДом заболеваемость ВИЧ не снижается. В мире в 2007 и 2008 гг. было 33 и 33,4 млн людей с ВИЧ-инфекцией.

На РФ и Украину приходится около 90 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов на Евразийском континенте. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация в отношении ВИЧ-инфекции на территории РФ характеризуется увеличением числа вновь выявляемых ВИЧ-инфицированных при меняющихся путях передачи возбудителя. Лидирующие позиции в передаче ВИЧ-инфекции сохраняет использование заражённого инъекционного инструментария при употреблении наркотиков [8], хотя рискованное сексуальное поведение наркоманов также повышает вероятность распространения ВИЧ.

В РФ число инфицированных ВИЧ до 1.01.2011 г. составило 589 581 человек, из которых 5 227 — дети, 14 721 — иностранные граждане. Показатель заболеваемости составил 41,3 на 100 тыс. населения (в 2009 г. — 41,2). Число новых случаев ВИЧ-инфекции в 2010 г. достигло 58 633. Динамика выявления новых случаев ВИЧ-инфицированных лиц с 2007 по 2010 г. отражена на рисунке.

Высокоактивная антиретровирусная терапии (ВААРТ) — новая эффективная лекарственная технология, применение которой позволило добиться снижения смертности ВИЧ-инфицированных пациентов от причин, связанных с ВИЧ [7]. Широкомасштабное использование ВААРТ требует значительных материальных ресурсов. Правительство РФ понимает необходимость таких действий: Министерство здравоохранения и социального развития на профилактику и лечение ВИЧ-инфекции в 2009—2011 гг. выделило более 30 млрд руб.

ВААРТ сопровождается двумя сложностями — побочные явления и резистентность ВИЧ.



Динамика выявления новых случаев ВИЧ-инфицированных лиц в РФ (2007—2010 гг.)

Таблица 1

Исследования и результаты в конечной точке

Исследование	Препарат	Доза (2 раза/сут.)	Численность выборки	ВИЧ < 50 копий/мл	
BENCHMRK I	РАЛ	400 мг	232	142/232	61 %
	Плацебо		118	39/118	33 %
BENCHMRK II	РАЛ	400 мг	230	149/229	65 %
	Плацебо		119	41/119	34 %
DUET I	ЭТР	200 мг	304	170/304	56 %
	Плацебо		308	119/308	39 %
DUET II	ЭТР	200 мг	295	183/295	62 %
	Плацебо		296	129/296	44 %

Резистентность ВИЧ приобретает все большую значимость, прежде всего в силу широкой распространенности и влияния на эффективность противовирусной терапии. При развитии устойчивости к препаратам сразу нескольких групп возможности выбора режимов ВААРТ значительно сокращаются.

В британском исследовании UK CHIC в анализ были включены 7891 ВИЧ-инфицированных больных, из которых 6468 (82 %) начали антиретровирусную терапию (АРТ) с ННИОТ-содержащего режима, а 1423 — с ИП-содержащего режима. Определяли частоту развития вирусологической несостоятельности АРТ (два последовательных показателя вирусной нагрузки (ВН) > 400 копий/мл через ≥ 6 месяцев терапии) и резистентности ВИЧ. Исследователи определили, что к 8-му году АРТ вирусологическая несостоятельность в тот или иной момент времени отмечалась у 28 % больных (95 % ДИ 27—31 %), а резистентность ВИЧ — у 17 % больных (95 % ДИ 15—19 %). Абсолютное число больных, у которых была определена какая-либо мутация резистентности, составило 798 (10 %) [10].

По данным некоммерческой гуманитарной организации «Врачи без границ» (Medecins Sans Frontieres — MSF), только в южноафриканском городе Каеличе (Khayelitsha) 12,2 % пациентов в течение 5 лет (2005—2009 гг.) нуждались в переходе на препараты второй линии из-за увеличения ВН [11].

Таким образом, развитие резистентности приводит к росту необходимости в препаратах второй линии. Так, по прогнозам MSF, к 2012 г. приблизительно 500 тыс. чел. во всем мире будут резистентны к лекарственным средствам первой линии [11].

В 2008 г. в РФ были одобрены два новых препарата, применяемые при развитии резистентности к другим антиретровирусным средствам: этрави-

рин (ЭТР) (Интеленс™, фирмы Janssen-Cilag) и ралтегравир (РАЛ) (Исентресс®, фирмы Merck Sharp & Dohme B. V.) для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1).

ЭТР и РАЛ показаны к применению в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1-инфекции при антиретровирусной терапии взрослых пациентов, имеющих признаки репликации вируса и штаммы ВИЧ-1, резистентные ко многим антиретровирусным препаратам.

За последнее время было проведено 4 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследования с ЭТР и РАЛ в присутствии оптимизированного фонового режима (ОФР/optimized background regimen) — DUET I [3] и DUET II [4]; BENCHMRK I и II [1, 5, 6]. Прямых сравнительных исследований ЭТР и РАЛ не проводилось.

В исследованиях изучались сходные методы лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1, но они отличались по характеру ОФР, в частности, при использовании дарунавира/ритонавира (ДРВ/р). Все пациенты в исследованиях DUET получали фоновые ДРВ/р, тогда как в исследованиях BENCHMRK ДРВ/р получило менее половины пациентов [1, 5, 6].

Рандомизированные клинические исследования являются важным источником информации для клиницистов при выборе метода лечения. При этом наблюдается недостаток прямых сравнительных исследований клинической эффективности альтернативно назначаемых препаратов. Для таких ситуаций используется мета-анализ.

Для сопоставления эффективности ЭТР и РАЛ N. Hawkins, A. Davies провели регрессионный анализ данных исследований DUET I и II, а также BENCHMRK I и II с учётом различий между популяциями исследований. Полученные результаты были

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

МНН	Торговое название	Цена за уп., руб.	Стоимость в сут., руб.	СМА-анализ, руб.
Ралтегравир (РАЛ)	Исентресс® 400 мг № 60	30 624,60	1 020,82	—
Этравирин (ЭТР)	Интеленс™ 100 мг № 120	18 318	610,60	доминирует
<b>Разница ЭТР в сравнении с РАЛ</b>				<b>- 410,22</b>

Примечание. МНН — международное непатентованное название.

включены в мета-анализ при РНК ВИЧ < 50 копий/мл с конечной точкой ответа на терапию на 24 неделе (табл. 1).

Мета-анализ показал, что при учёте различий в фоновой терапии два новых препарата, РАЛ и ЭТР, показывают сходный терапевтический эффект [2].

Цель исследования

Проведение фармакоэкономического анализа антиретровирусной терапии этравирин и ралтегравиром у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Как было описано выше, ЭТР и РАЛ показали схожую эффективность в достижении неопределяемой вирусной нагрузки. Соответственно, при фармакоэкономическом исследовании ЭТР или РАЛ в ВААРТ для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов за основу нами был взят анализ «минимизации затрат» (СМА-анализ).

Анализ «минимизации затрат» является частным случаем анализа «эффективности затрат» (СЕА — cost effectiveness analysis), при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (СМА — cost minimization analysis) был проведён в соответствии с применяемым в РФ Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования» [9]. СМА-анализ рассчитывали по следующей формуле:

$$СМА = C_1 - C_2, \text{ где:}$$

СМА — показатель разницы затрат,

$C_1$  — затраты на лекарственные средства при применении 1-го метода,

$C_2$  — затраты на лекарственные средства при применении 2-го метода.

Были рассмотрены только затраты на лекарственные средства при оказании медицинской помощи больным с ВИЧ-1, поскольку остальные затраты для данной группы пациентов были приняты сопоставимыми. Стоимость препаратов сравнения была взята из цен Федерального тендера 2011 г. в рамках приоритетного Национального Проекта «Здоровье».

Расчёты и выводы

Оценка прямых затрат на лекарственную терапию РАЛ и ЭТР показана в таблице 2.

Стоимость терапии в сутки рассчитывалась исходя из стоимости 1 мг препарата и рекомендуемой суточной дозировки. Для ралтегравира она составила 800 мг, для этравирин — 400 мг. Затраты на лекарственную терапию ралтегравиром в год (364 дня) составили 371 578,48 рубля, в то время как на этравирин — 222 258,40 рублей.

В результате проведённого исследования метод лечения пациентов этравирин в сравнении с ралтегравиром являлся доминирующим.

Расчётное число больных, которых необходимо пролечить (NNT — number needed to treat) ралтегравиром так, как это обеспечивает этравирин, составляет  $1 \div 0,67 = 1,49$  пациентов, т.е. на 1000 пролеченных ралтегравиром можно обеспечить равноэффективной терапией этравирин 1490 ВИЧ-инфицированных.

Анализ чувствительности показал, что даже при увеличении цены за упаковку этравирин на 65 % его фармакоэкономическая эффективность сохраняется.

Таким образом, по результатам анализа минимизации затрат, при сопоставимой эффективности годовая стоимость этравирин на 149 320 руб. ниже стоимости ралтегравира, что позволяет выбрать его в качестве третьего агента во второй линии терапии ВИЧ-инфицированных резистентных пациентов.

## Литература

1. Efficacy of Raltegravir, an HIV Integrase Inhibitor, in Combination with Regimens Containing Enfuvirtide, Darunavir, or Tipranavir in Patients with Triple-class Resistant Virus: Combined Results from BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2. 11 th European AIDS Conference; 2007.
2. Hawkins N., Davies A. 30 th Annual Meeting of Society for Medical Decision Making, Philadelphia, USA, 18—22 October 2008. Abstract 30 BMA.
3. Lazzarin A., Campbell T., Clotet B., Johnson M., Katlama C., Moll A. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//Lancet. 2007. Vol. 370. № 9581. P. 39—48.
4. Madruga J. V., Cahn P., Grinsztejn B., Haubrich R., Lalezari J., Mills A. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//Lancet. 2007. Vol. 370. № 9581. P. 29—38.
5. Results of BENCHMRK-1, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Raltegravir (MK-0518), a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus. 14 th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007.
6. Steigbigel R., Cooper D., Kumar P., Eron J., Schechter M., Markowitz M. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection//N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 4. P. 339—354.
7. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996—2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies//Clinical Infectious Diseases. 2010. № 50. P. 1387— 96.
8. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: 2009.
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001—2002.
10. The UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK CHIC Study Group. Long-Term Probability of Detecting Drug-Resistant HIV in Treatment-Naive Patients Initiating Combination Antiretroviral Therapy//Clinical Infectious Diseases. 2010. Vol. 50. № 9. P. 1275—1285.
11. Еженедельник АПТЕКА. № 36 (807) 19 сентября 2011 г. <http://www.apteka.ua/article/96397>.

# Сравнительный клинико-экономический анализ применения тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® у пациентов с острым инфарктом миокарда

Зырянов С. К.<sup>1</sup>, Белоусов Ю. Б.<sup>1</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>2</sup>

1 — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

2 — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

## Актуальность проблемы

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является лидирующей причиной смертности. ОИМ вызывается разрывом и изъязвлением атеросклеротической бляшки, которые приводят к окклюзирующему коронарному тромбозу. Восстановление антероградного кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) сохраняет миокард и уменьшает летальность [24].

При инфаркте миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST (ИМпST) необходимо как можно быстрее, полноценно и стойко восстановить проходимость коронарной артерии — реперфузии. В клинической практике реперфузия может быть достигнута посредством первичной ангиопластики или назначением

тромболитической терапии (ТЛТ). Первичная ангиопластика не только восстанавливает антероградный кровоток, но и устраняет стеноз в ИСА. Успешная ангиопластика гемодинамически значимого стеноза также уменьшает риск появления возвратной ишемии и повторного инфаркта миокарда. ТЛТ является относительно доступным и недорогим медикаментозным способом устранения стойкой окклюзии ИСА.

Однако, несмотря на существующие методы лечения, заболеваемость и смертность от ОИМ за последние годы увеличилась (табл. 1 и 2) [8].

Несмотря на организационно-лечебные мероприятия, проводимые в ряде регионов России, направленные на улучшение оказания неотложной помощи

Таблица 1

Общая заболеваемость взрослых, выписанных из стационаров, проведённых койко-дней (в возрасте 18 лет и старше) с ОИМ и повторным ИМ [8]

Показатели	Года						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*
Острый инфаркт миокарда абс. числа	166 803	163 301	162 581	161 789	161 257	162 535*	155 334*
Острый инфаркт миокарда на 100 тыс. населения	147,2	143,4	141,6	140,2	139,5	140,2*	134,0*
Повторный инфаркт миокарда абс. числа	НД	НД	НД	НД	НД	24 591*	29 707*
Повторный инфаркт миокарда на 100 тыс. населения	НД	НД	НД	НД	НД	21,2*	25,6*
Число выписанных из стационаров	НД	212 081	211 132	214 111	212 038	214 778	НД
Число койко-дней в стационаре	НД	4 236 324	4 140 198	4 078 516	3 978 186	3 908 054	НД

**Примечание.** НД — нет данных; \* — по данным статистических материалов «Заболеваемость населения России в 2010 году». Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Департамент развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Москва, 2011 г.

Таблица 2

**Число умерших в стационарах взрослых больных от инфаркта миокарда [8]**

Года	2005	2006	2007	2008	2009
Количество смертей	38 481	38 629	40 330	40 355	41 459

больным с ИМ, которые привели к снижению смертности, в частности, в г. Москве [4] и по России в целом, эта проблема всё ещё далека от своего практического решения. Если сравнивать показатели смертности в связи с ОИМ по месту проживания больных, то колебания очень велики, как среди городского населения (умирает до 36 % больных), так и среди сельского населения — умирает до 52 % (табл. 3) [1].

Таблица 3

**Доля умерших среди больных с ОИМ в зависимости от типа поселений [1]**

Территория	Больные инфарктом миокарда, %	
	Город	Село
Республика Татарстан	24,8	52,2
Челябинская область	35,7	25,6

Согласно данным статистики скорую медицинскую помощь (СМП) кардиологическим больным осуществляют специализированные кардиологические бригады, имеющие в своём составе, как врачей-кардиологов, так и фельдшеров, подготовленных по оказанию экстренной кардиологической помощи, в единичных случаях только фельдшерские бригады. Основным показателем доступности и эффективности деятельности бригад СМП являются сроки доставки больных ОИМ в специализированные кардиологические или другие стационары после начала болевого приступа. Однако в первые 3 часа от начала болевого приступа больные доставляются редко; в течение 4—6 часов — основной части пациентов ещё не начата необходимая терапия; более того, большинство больных не поступают в стационар и в течение суток (табл. 4). Сельские больные доставляются СМП в стационарные отделения больниц, так же как и горожане — в течение нескольких часов, больше по-

ловины в течение суток. Однако даже та небольшая часть доставленных в стационар больных в течение первых 3-х часов свидетельствует о запаздывании специализированной кардиологической помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) [1].

Как показывают опросы кардиологов, сроки доставки больных в российских условиях (особенно на селе) достаточно велики — около трети больных доставляются в стационар позже 8 часов от начала болевого приступа, до 40 % (на селе 21,4 %) — в течение 1 часа, таким образом, экстренная помощь больным с ОИМ в значительной степени запаздывает. При этом лишь 31 % врачей (на селе 20 %) указали, что больным с острым коронарным синдромом (ОКС) бригада СМП всегда осуществляет ТЛТ. При этом 22 % врачей-кардиологов (15,6 % врачей в областных центрах, 25,2 % в городах, 46,7 % на селе, 35,1 % — среди кардиологов, работающих в поликлиниках, 19,4 % в кардиологических и 42,9 % в терапевтических стационарах) не обучены проведению этих методов. Это является большой проблемой, т. к. врач в экстренных случаях должен не только владеть своевременными методами ТЛТ, но и иметь возможность применить эти знания. До 40 % врачей СМП отмечают, что бригады нерегулярно обеспечиваются необходимыми препаратами. В областных центрах на это указывают 34,4 % врачей, в городах 38,6 %, на селе 33,3 %, но там и больше доля врачей, не владеющих этим методом [1].

Так же одной из причин высокой смертности от ОИМ в РФ является минимальное количество операций первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проводимых в первые 2 часа от обращения больного за медицинской помощью, и незначительное количество случаев ТЛТ на догоспитальном и раннем госпитальном этапе. Как показывают результаты опроса организаторов

Таблица 4

**Распределение больных по срокам доставки в стационар от начала болевого приступа (%) [1]**

Сроки доставки	Саратовская обл.	Челябинская обл.	Омская обл.	Клинский р-н МО
в первые 3 часа	—	—	—	34,9
4–6 часов	30,1	60,2	57,9	23,3
в течение суток	59,5	83,4	62,9	97,2

здравоохранения и медицинских статистиков областных и муниципальных уровней здравоохранения, ТЛТ не стала массовым явлением, она применяется в 6—17 % случаев, в основном у городского населения. Среди сельского населения этот вид терапии используется в единичных случаях. Также чрезвычайно редким было проведение эндоваскулярных вмешательств, фактически в исследуемых территориях зарегистрированы единичные случаи (табл. 5) [1].

За последние годы произошло значительное увеличение как числа операций коронарного шунтирования (табл. 6), так и ангиопластики коронарных артерий (табл. 7) [8].

При проведении опроса около 60 % врачей кардиологов указали, что они самостоятельно могут установить необходимость ТЛТ (лидируют кардиологи стационаров и СМП — до 80 % и более), менее трети — необходимость проведения реваскуляризации сосудов (около 30 % — в кардиодиспансере, 32,4 % врачей кардиологических отделений и 22,4 %, работающих в поликлинике), только 22,5 % врачей, работающих в разных учреждениях, могут самостоятельно установить необходимость проведения аорто-коронарного шунтирования (табл. 8). Коронарографией и другими методами эндоваскулярных вмешательств владеют единицы опрошенных врачей [1].

Таким образом, вопросы организации экстренной помощи населению при ОИМ требуют оценки ряда аспектов — сроков (и, соответственно, своев-

ременности) доставки больных, оценки оснащения бригад необходимым оборудованием и медикаментами, в том числе тромболитиками.

Проведённый ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Минздравсоцразвития России расчёт потенциального экономического ущерба от ОИМ как с учётом затрат системы здравоохранения, так и не прямых потерь в экономике (потери ВВП в связи со смертью лиц трудоспособного возраста, потери ВВП в связи с временной нетрудоспособностью и выплаты пособий по инвалидности) показал, что прямые затраты системы здравоохранения составили 10,8 млрд руб. (18,6 %), в то время как не прямые потери в экономике — более 47 млрд руб. (81,4 %). Таким образом, суммарный экономический ущерб, обусловленный ИМ, составил 57,8 млрд руб., что составляет 0,2 % всего ВВП, произведённого в России в 2009 году, или финансовый результат труда 130 тыс. человек в течение года. Затраты системы здравоохранения на лечение 1 пациента с ОИМ составили 57 тыс. руб.

Курс, взятый в нашей стране на модернизацию системы здравоохранения, предполагает активное внедрение новых медицинских технологий. Такие технологии должны привести к повышению качества оказываемых лечебных услуг, а также их доступности.

Учитывая чрезвычайно высокие показатели смертности населения РФ от ОИМ и большого экономического бремени, необходимо незамедлительно обеспечивать своевременное выявление и курирова-

Таблица 5

**Доля больных с ОИМ, получающих ТЛТ или эндоваскулярные вмешательства (%) [1]**

Вмешательство	Саратовская обл. (все население)	Челябинская обл.		Омская обл.		Клинский район МО (все население)
		город	село	город	село	
Тромболитическая терапия	17,1	7,4	1,2	9,6	2,1	5,5
Эндоваскулярные вмешательства	—	0,3	—	—	1,1	—

Таблица 6

**Число операций коронарного шунтирования [8]**

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Коронарное шунтирование	8 314	9 999	12 029	13 913	17 734	20 836
Умершие после коронарного шунтирования	285	309	375	426	526	631

Таблица 7

**Число операций ангиопластики коронарных артерий [8]**

Год	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Ангиопластика	9 804	12 218	19 436	26 296	33 813	43 129
Умершие после ангиопластики	55	69	81	165	249	337

Таблица 8

**Оценка возможности самостоятельно установить необходимость проведения некоторых медицинских вмешательств (%) [1]**

Возможности врачей	Врачи кардиологического стационара	Врачи поликлиники
Тромболитической терапии:		
да, могу	81,8	38,8
могу предположить	18,2	46,9
не могу	—	14,3
Реваскуляции сосудов:		
да, могу	32,4	22,4
могу предположить	61,8	49,0
не могу	5,9	28,6
Аорто-коронарное шунтирование:		
да, могу	28,4	20,4
могу предположить	55,2	44,9
не могу	16,4	34,7

ние этих больных на современном уровне, осуществлять все необходимые объёмы догоспитальной и стационарной помощи, а также вводить в массовую практику применение новых современных средств лечения, таких как тромболитики. Соответственно, это требует фармакоэкономической оценки современных тромболитических препаратов.

**Цель настоящего исследования**

Целью исследования являлось проведение сравнительного клиничко-экономического анализа применения тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® у пациентов с ОИМ в условиях стационара.

**Задачи исследования**

1. Оценить прямые медицинские затраты (CoI), связанные с оказанием медицинской помощи у пациентов с ОИМ при госпитализации.
2. Сравнить фармакоэкономическую эффективность использования тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® при оказании экстренной (до 6 часов) тромболитической терапии ОИМ в условиях стационара с использованием метода «минимизации затрат» (СМА).
3. Изучить эффективность затрат (СЕА) экстренной тромболитической терапии при развитии ОИМ в условиях стационара при использовании тромболитиков Фортелизин® и Актилизе®.
4. Рассчитать количество больных с ОИМ, которых необходимо пролечить сравниваемыми тром-

болитиками, для достижения равноэффективной терапии.

5. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

**Методология исследования**

Фармакоэкономические анализы были проведены в соответствии с применяемым в РФ Отраслевым стандартом «Клиничко-экономические исследования» [3].

**1. Анализ «стоимость болезни»: расчёт прямых затрат на терапию острого инфаркта миокарда.**

Была рассчитана стоимость терапии больных с ОИМ (CoI — cost-of-illness), которая равна сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение:

$$CoI = \sum_{DC}, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты/Direct Costs.*

Было проведено два анализа.

**Первый.** Для расчёта CoI мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным с ОИМ [6, 7], на которые экстраполировали цены московских 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 спи-

ска ЖНВЛП, затем частота их назначения умножена на эквивалентную курсовую дозу по Стандартам. При расчёте стоимости Стандартов при госпитальном лечении и скорой медицинской помощи мы использовали минимальные предельные оптовые цены [2]. Препараты, не включённые в список ЖНВЛП на дату анализа (ноября 2011 г.), но присутствующие в Стандартах, пропускались.

**Второй.** Для расчёта затрат при оказании помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС — тарифы медико-экономических стандартов/МЭС) мы воспользовались данными генерального тарифного соглашения одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г. (Санкт-Петербурга) [22]. При расчёте стоимости лечения инфарктов миокарда учитывались затраты на вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), наблюдение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационар.

## 2. Анализ «минимизации затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

Фармакоэкономический анализ «минимизации затрат» (CMA — cost minimization analysis/СМА-анализ) тромболитических препаратов рассчитывали по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2, \text{ где:}$$

CMA — показатель разницы затрат;

$DC_1$  — прямые затраты при применении 1-й стратегии;

$DC_2$  — прямые затраты при применении 2-й стратегии.

Были рассмотрены прямые медицинские затраты (DC — Direct Costs) на тромболитические препараты при оказании скорой и стационарной медицинской помощи больным с ОИМ.

Затраты на курсовую дозу для сравниваемых тромболитических препаратов были взяты из анализа закупок ЛПУ России тромболитиков в 2010 г. [22].

Поскольку на момент проведения фармакоэкономического анализа стоимость препарата Фортелизин® ещё не была ни в перечне ЖНВЛП, ни в оптовых предложениях, не закупались ЛПУ, мы воспользовались референтными ценами производителя без учёта НДС и дистрибьюторских наценок (ноябрь 2011 г.).

## 3. Анализ «эффективности затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.

Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности и затрат был проведён

анализ показателя «эффективности затрат» (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты* = CoI (стоимости болезни) + стоимость курсовой дозы тромболитиков;

Ef — *эффективность, выраженная в % достижения восстановления коронарного кровотока.*

## 4. Анализ NNT рассматриваемых альтернативных стратегий.

Анализ (NNT — Number Needed to Treat) показывает расчётное число больных с ОИМ, которых необходимо пролечить сравниваемыми тромболитиками, для достижения равноэффективной терапии.

## 5. Экономические показатели.

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 года (условный кросс-курс руб./\$США = <sup>30</sup>/<sub>1</sub>).

## 6. Дисконтирование.

Стоимости медицинских услуг, препаратов и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5 % в год.

## 7. Статистическая погрешность.

Статистический анализ включал в себя расчёт неопределённости входных параметров (стандартные ошибки) и диапазоны значений. Значения включали в себя 95 % доверительные интервалы (ДИ) для показателей эффективности тромболитиков, затрат на лечение.

## 8. Анализ чувствительности.

Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов, который рассчитывался как пошаговое изменение цены на тромболитики в сторону увеличения минимальной цены и уменьшения эффективности.

## 9. Популяция больных.

Мужчины и женщины с ОИМ с подъёмом сегмента ST (ОИМпST) в соответствии с Рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы» (2007 г.) и возможностью назначить тромболитическую терапию в сроки не более 6 часов после появления симптомов ОИМ.

**10. Рассматриваемые альтернативные стратегии.**

Применение препарата Фортелизин® (стафилокиназа), производства ООО «СупраГен» (Россия) в остром периоде инфаркта миокарда в сравнении с Актилизе® (алтеплаза), производства Берингер Ингельхайм (Германия).

**11. Побочные эффекты.**

В модельном исследовании влияние неблагоприятных лекарственных реакций не учитывалось.

**12. Эффективность лечения**

Эффективность проведённого лечения оценивалось по критериям ТИМІ — оценка степени восстановления коронарного кровотока по результатам ангиографического исследования: полное восстановление кровотока (ТИМІ 3) и неполное восстановление кровотока (ТИМІ 2).

**13. Программное обеспечение.**

Все расчёты были произведены в программе MS Excel и являются «прозрачными» для пользователя.

**Результаты проведённых анализов**

**1. Анализ «стоимость болезни»: расчёт прямых затрат на терапию ОИМ.**

Как уж было описано в Методологии данного исследования, анализ стоимости догоспитальной и стационарной помощи больным с ОИМ основан на двух анализах:

1) моделировании затрат по Стандартам оказания медицинской помощи [6, 7];

2) расчёт по тарифам ОМС [22].

Как видно из обобщённых результатов расчётов (табл. 9) дисконтированная стоимость инфаркта миокарда составляет от 44 707 рублей (тарифы ОМС) до 97 004 руб. (Стандарты оказания медицинской помощи).

**2. Анализ «минимизации затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.**

Согласно доступным нам данным за 3 квартала 2010 г. средняя стоимость Актилизе® за 50 мг составила 22 683 руб. [23], референтная стоимость по данным производителя Фортелизина® за 5 мг — 9 900 руб. (табл. 10).

Фармакоэкономический СМА-анализ показал, что наименьшей курсовой стоимостью обладает препарат Фортелизин®, производства ООО «СупраГен», Россия.

**3. Анализ «эффективности затрат» рассматриваемых альтернативных стратегий.**

**3.1. Эффективность сравниваемых стратегий.**

Основная сфера применения тромболитической терапии (ТЛТ) — это острый тромбоз коронарных артерий. С момента первых клинических применений тромболитических препаратов при инфаркте миокарда (ИМ) прошло более 40 лет [9]. В 1976 г. Чазов Е. И. и соавт. впервые в мире осуществили успешное введение фибринолизина в коронарную артерию при ОИМ [10]. Решающую роль в развитии

Таблица 9

**Стоимость догоспитальной и стационарной помощи больным с ОИМ**

Затраты на:	Стоимость, руб.	Учитываемые затраты
<i>По тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) [22]</i>		
СМП	1 768	СМП
ОРИТ	28 292	ОРИТ
Стационар	16 269	Стационар
<b>Итого</b>	<b>46 329</b>	СМП, ОРИТ, стационар
<i>Дисконтирование 3,5 %</i>	<b>44 707,49</b>	
<i>Расчётное (моделирование по Стандартам) [6, 7]</i>		
СМП за первые 30 мин пребывания у пациента	8 978,69	Оказание неотложной медицинской помощи бригадой. Лекарственная терапия
Стационарную медицинскую помощь из расчёта 12 дней	91 544,17	Диагностика. Лечение. Лекарственная терапия
<b>Итого</b>	<b>100 522,86</b>	СМП, стационар, препараты
<i>Дисконтирование 3,5 %</i>	<b>97 004,56</b>	

**Примечание.** СМП — скорая медицинская помощь; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стоимостная характеристика сравниваемых тромболитиков

Характеристика	Актилизе® (алтеплаза) (50 мг)	Фортелизин® (стафилокиназа) (5 мг)
Производитель (страна)	Берингер Ингельхайм (Германия)	ООО «СупраГен» (Россия)
Поколение	Второе	Третье
Цена 1 дозы, руб.	22 683 *	9 900 **
Курсовая доза	100 мг	15 мг
Стоимость курса лечения, руб.	42 366	29 700
Дисконтированная стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
СМА-анализ, руб.	—	- 15 118
Результат	—	Экономия средств

Примечание. \* — по данным аналитической компании DSM Group за 3 квартала 2010 г.;

\*\* — референтная цена производителя без НДС и дистрибьюторских надбавок.

ТЛТ сыграли широкое использование коронарографии, а также морфологические исследования, убедительно продемонстрировавшие, что причиной ОИМ является внутрикоронарный тромбоз, возникающий, как правило, на месте атеросклеротической бляшки с повреждённой поверхностью [11]. Эти работы способствовали проведению двух крупных, ставших классическими, многоцентровых исследований — GISSI-1 и ISIS-2, в которых впервые была доказана эффективность ТЛТ для снижения смертности при ОИМ [12, 13].

В двух исследованиях (TIMI — III и OASIS registry) сравнивалась эффективность консервативной терапии и инвазивного метода лечения, которые показали себя в равной степени эффективными. Исследование TIMI — III стало первым контролируемым исследованием, в котором 1473 больных с ИМпСТ были рандомизированы к ранней инвазивной и ранней консервативной тактике лечения. Доля больных с неблагоприятными исходами (смерть и/или ИМ) за 6 недель составила 7,2% в группе инвазивного и 7,8% в группе консервативного лечения (p=0,69). Отсутствие преимуществ у какого-либо из подходов сохранялось и через год наблюдения (10,8 и 12,2% неблагоприятных исходов соответственно). Таким образом, ранняя инвазивная стратегия не имела явного преимущества перед консервативной при оценке влияния на конечный результат. Однако был зарегистрирован явный симптоматический эффект: больные, рандомизированные к раннему инвазивному лечению, выписывались достоверно раньше [25].

На сегодняшний день критерии начала ТЛТ в клинических рекомендациях предлагается учитывать подъёмы сегмента ST  $\geq 1$  мм или  $\geq 2$  мм в от-

ведениях V1-V3 и  $\geq 1$  мм в других отведениях. При том, что они должны выявляться не менее, чем в 2-х смежных отведениях ЭКГ, а также остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса [25].

С начала 90-х годов XX века ТЛТ вошла в перечень обязательных мероприятий при лечении больных ИМ, а из многочисленных тромболитиков Европейское общество кардиологов считает целесообразным в лечении ОИМ использовать стрептокиназу, алтеплазу, ретеплазу и тенектеплазу [14].

**Алтеплаза (Актилизе®)** представляет собой сериновую протеазу, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов. Уникальным свойством препарата является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Алтеплаза не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на её введение встречаются редко. При внутривенном введении алтеплаза относительно неактивна, быстро распределяется и через 20 мин в плазме сохраняется менее 10% от её первоначального количества [15]. Исследование TIMI продемонстрировало более высокую тромболитическую активность алтеплазы по сравнению со стрептокиназой [16]. Аналогичные результаты представлены и в работе Калининой С. Г. [17]. В остром периоде ОИМ алтеплаза быстрее и чаще вызывает лизис окклюзирующего тромба в инфарктсвязанной коронарной артерии [15]. Алтеплаза более эффективна в снижении ранней смертности у больных ИМ, чем стрептокиназа, однако чаще вы-

зывает внутрисердечные кровоизлияния. Тем не менее, в крупном исследовании GUSTO-1 было выявлено незначительное увеличение риска развития этого осложнения в группе пациентов, получавших алтеплазу (0,7 % против 0,6 % при введении стрептокиназы) [18]. Для лечения острого ОИМ алтеплазу обычно назначают в общей дозе 100—150 мг в течение 3 ч, причём первые 6—10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 мин. *Neuhauser K.* и соавт. (1989 г.) разработали схему «ускоренного» введения алтеплазы: 100 мг в течение 90 мин, причём первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию со скоростью 50 мг за 30 мин и 35 мг за оставшиеся 60 мин. Одновременно вводят гепарин 5000 ЕД, болюсом до начала ТЛТ с последующей внутривенной инфузией со скоростью 1000 ЕД./ч в течение 48 ч [19]. Эта методика была успешно апробирована в исследовании GUSTO-I [18]. Было показано, что при таком методе введения препарата 30-дневная смертность на 15 % ниже, чем при лечении стрептокиназой. На 90-й минуте после начала ТЛТ инфарктсвязанная коронарная артерия была проходимой у 81 % больных, леченных алтеплазой, и лишь у 57 % больных, получавших стрептокиназу, причём полная реканализация наблюдалась в 54 и 31 % случаев соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения алтеплазы частота восстановления кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии составляет в среднем 70 %, результаты исследования GUSTO-I можно рассматривать как доказательства большей эффективности ускоренной схемы введения препарата.

Другая схема введения алтеплазы (два болюса по 50 мг с интервалом 30 мин) в остром периоде ОИМ предложена *Purvis J.* и соавт. (1994 г.) [20]. При этом 90-минутная проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии отмечалась у 93 % больных, причём полная проходимость регистрировалась в 88 % случаев.

Результаты многоцентрового исследования алтеплазы в ТЛТ острого ОИМ показали, что её применение приводило к более благоприятному течению заболевания по сравнению с лечением стрептокиназой и без ТЛТ [21]. Выявлено достоверно меньшее количество значимых осложнений острого периода ОИМ у больных, леченных алтеплазой, по сравнению с группой больных без применения ТЛТ. Тромболитическая алтеплазой сопровождалась достоверно более быстрой динамикой восстановления коронарного кровотока и ограничения зоны некроза по сравнению как с больными без ТЛТ, так и с лечеными стрептокиназой.

**Фортелизин®** относится к так называемой группе фибринселективных тромболитиков (фибринолитиков). Фортелизин® — это оригинальный рекомбинантный белок, полученный по генно-инженерной технологии *E. coli* и содержащий аминокислотную последовательность модифицированной (неиммунной) стафилокиназы. В отличие от нативной стафилокиназы в молекуле Фортелизина® были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к практически полному снижению образования нейтрализующих антистафилокиназных антител. Фортелизин® не является ферментом и активирует плазминоген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1.

Фортелизин® — это инновационный отечественный фибринселективный тромболитик, разработанный фармацевтической компанией ООО «СупраГен» для лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ). По результатам доклинического изучения препарата Фортелизин®, проведённого в РКНПК МЗ РФ, он был рекомендован для проведения клинических исследований в качестве фибринолитического средства — тканевого активатора плазминогена (ТАП).

Результаты клинического изучения препарата Фортелизин® по протоколу: «Открытое проспективное исследование безопасности, переносимости и эффективности препарата Фортелизин® (рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы) в сравнении с Активлизе® у пациентов с ИМпСТ (I—II фаза)» показали следующее:

- применение препарата Фортелизин® в дозе 10 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Активлизе® у больных с ИМпСТ показали сопоставимую переносимость и безопасность исследуемого препарата;
- применение препарата Фортелизин® в дозе 10 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Активлизе® у больных с ИМпСТ показали эффективность исследуемого препарата, сравнимую с эффективностью Активлизе®;
- рекомендовано увеличение дозы Фортелизина® до 15 мг, вводимых по двум схемам: по первой схеме: 10 мг болюсно + 5 мг болюсно с интервалом в 30 минут; по второй схеме: 10 мг болюсно + 5 мг инфузионно в течение 30 минут.

В открытом проспективном исследовании переносимости и эффективности препарата Фортелизин® в сравнении с Активлизе® у больных с ИМпСТ

(III фаза) было показано, что применение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показали сопоставимую переносимость исследуемого препарата: не было отмечено серьезных неблагоприятных реакций, геморрагического инсульта и кровотечений, обусловленных тромболитиком.

Применение препарата Фортелизин® в дозе 15 мг, вводимых болюсно и болюсно + инфузионно, в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показали эффективность исследуемого препарата, сравнимую с эффективностью Актилизе®:

- восстановление кровотока определялось у 34-х больных (83 %) из 41 в группе Фортелизина® (из них ТИМІ 3 — у 22-х больных — 54 %) и у 10-и (77 %) из 13 больных в группе Актилизе® (из них ТИМІ 3 — у 4-х больных — 31 %);
- кровоток не восстановился у 7-и больных (17 %) из 41 в группе Фортелизина® и у 3-х больных (23 %) из 13 в группе Актилизе®.

Статистически значимого различия по показателю подсчёта ТФС в группах Фортелизина® и Актилизе® даже с учётом деления больных по критерию ТИМІ, не обнаружено.

При сопоставимости эффективности действия Фортелизина® и Актилизе® следует отметить более удобный способ введения Фортелизина® — двойной

болюс, что значительно упрощает процедуру ТЛТ на догоспитальном этапе, позволяет рассчитывать на меньшее время реперфузии, что особенно важно в условиях работы Скорой медицинской помощи в России.

Воспользовавшись данными клинических исследований [15—21] нами была создана сравнительная таблица 11 по эффективности тромболитиков.

### 3.2. Расчёт показателей «затраты-эффективность».

Расчёт показателей «затраты-эффективность» (CER) производился с использованием рассчитанной нами стоимости ОИМ по тарифам ОМС, так и по Стандартам (табл. 9), с использованием курсовых доз тромболитиков (табл. 10) и эффективности тромболитической терапии (табл. 11). Были получены следующие результаты (табл. 12 и 13).

Таким образом, при расчёте показателей «эффективности затрат» тромболитик Фортелизин® доминировал как при использовании тарифов ОМС, так и при расчёте по Стандартам, т. е. был наиболее фармакоэкономически приемлемым, с точки зрения эффективности и стоимости.

### 3.3. Анализ NNT.

Расчётное число больных, которое необходимо пролечить (NNT) тромболитиком Актилизе®

Таблица 11

#### Сравнительная характеристика и эффективность тромболитиков

Характеристика	Актилизе® (алтеплаза) (50 мг)	Фортелизин® (стафилокиназа) (5 мг)
Способ в/в введения	Болюс + инфузия	Двойной болюс. Болюс + инфузия
Возможность применения на догоспитальном этапе	Возможно	Возможно
Оценка сложности процедуры введения	Сложная процедура, требующая точной дозировки препарата на массу тела и включающая в себя использование двух инфузионных этапов с различной концентрацией препарата	Простая процедура, состоящая только из двойного болюса
Возможность повторного введения	Средняя фибрин-специфичность	+
Эффективность через 90 мин (по ЭКГ и клиническим признакам реперфузии), %	85	85
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин, %	77 (74,31 — дисконтирование)	83 (80,10 — дисконтирование)
Максимальное падение фибриногена в течение первых суток, %	38	7
Осложнения	Риск внутренних кровотечений, развития геморрагического инсульта	Незначительный риск внутренних кровотечений, развития геморрагического инсульта, развития гипотонии

Таблица 12

**СЕА-анализ сравниваемых тромболитиков по тарифам ОМС**

Показатели (дисконтированные)	Аклизе®	Фортелизин®
Стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
Стоимость острого инфаркт миокарда (СМП + госпитализация), руб.	44 707	
CoI, руб.	88 485	73 367
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин	0,7431	0,801
CER <sub>ТИМІ</sub> руб.	119 075	91 594
<b>Результат</b>	—	<b>Доминирует</b>

Примечание. Все цифры округлены.

Таблица 13

**СЕА-анализ сравниваемых тромболитиков по Стандартам**

Показатели (дисконтированные)	Аклизе®	Фортелизин®
Стоимость курса лечения, руб.	43 778	28 660
Стоимость острого инфаркт миокарда (СМП + госпитализация), руб.	97 004	
CoI, руб.	140 782	125 664
Восстановление коронарного кровотока ТИМІ 2 + 3 через 90 мин	0,7431	0,801
CER <sub>ТИМІ</sub> руб.	189 452	156 884
<b>Результат</b>	—	<b>Доминирует</b>

Примечание. Все цифры округлены.

так, как это обеспечивает Фортелизин®, составляет 186 452 руб. ÷ 156 884 руб. = 1,19 пациента, т.е. на 1000 пролеченных Аклизе® можно обеспечить равноэффективной терапией Фортелизином® 1190 человек.

**3.4. Анализ чувствительности полученных результатов.**

Был выполнен анализ чувствительности полученных результатов СЕА-анализ по тарифам ОМС

и Стандартам оказания медицинской помощи, который рассчитывался как пошаговое изменение цены на тромболитик Фортелизин® в сторону увеличения, и уменьшения его эффективности (табл. 14 и 15).

Анализ чувствительности показал:

- в системе ОМС — изменение эффективности Фортелизина® в сторону снижения на 15 % и увеличения стоимости на 15 % не влияют на доминирующее положение показателя «эффективности затрат» Фортелизина®;

Таблица 14

**Анализ чувствительности, рассчитанный по тарифам ОМС**

Фортелизин®				Аклизе® (эталон)	
↓ эффективности на %		↑ стоимости на %, руб.		CER <sub>ТИМІ</sub> руб.	CER <sub>ТИМІ</sub> руб.
0,801	начальная	28 660	начальная	91 594 доминирует	119 075
0,770	-5 %	30 093	+5 %	97 143 доминирует	—
0,720	-10 %	31 526	+10 %	105 879 доминирует	—
0,680	-15 %	32 959	+15 %	114 215 доминирует	—
0,640	-20 %	34 392	+20 %	-	доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

Анализ чувствительности, рассчитанный по Стандартам оказания медицинской помощи

Фортелизин®				Актилизе® (эталон)	
↓ эффективности на %		↑ стоимости на %, руб.		CER <sub>ТІМІ</sub> руб.	CER <sub>ТІМІ</sub> руб.
0,801	начальная	28 660	начальная	156 884 доминирует	189 452
0,770	-5 %	30 093	+5 %	165 061 доминирует	—
0,720	-10 %	31 526	+10 %	178 514 доминирует	—
0,680	-15 %	32 959	+15 %	191 122	доминирует

Примечание. Все цифры округлены.

- при расчёте Стандартов оказания медицинской помощи — изменение эффективности Фортелизина® в сторону снижения на 10 % и увеличения стоимости на 10 % не влияют на доминирующее положение показателя «эффективности затрат» Фортелизина®.

#### Основные выводы

1. Клиническое исследование III фазы стационарного применения тромболитика Фортелизин® в дозе 15 мг (вводимого болюсно и болюсно + инфузионно) в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показало сопоставимую переносимость исследуемого препарата: не было отмечено серьёзных неблагоприятных реакций, геморрагического инсульта и кровотечений, обусловленных тромболитисом.

2. Применение препарата Фортелизин® в сравнении с применением Актилизе® у больных с ИМпСТ показало сравнимую эффективность с Актилизе®: восстановление кровотока определялось у 83 % больных в группе Фортелизина® (из них ТІМІ 3—54 %) и у 77 % в группе Актилизе® (из них ТІМІ 3 — у 31 %).

3. Клинические исследователи рекомендуют препарат Фортелизин® для медицинского применения в стационаре, включая его болюсное введение на догоспитальном этапе бригадами СМП.

4. Анализ «минимизации затрат» показал, что наименьшей курсовой стоимостью обладает препарат Фортелизин®. Он существенно снижает стоимость проводимой терапии у больных с ОИМ — экономия в сравнении с Актилизе® достигает 15 118 рублей на 1 пациента (или около 65 % от курсовой стоимости дозы Актилизе®).

5. Анализ «эффективности затрат» подтвердил СМА-анализ в том, что тромболитик Фортелизин® доминирует как по эффективности, так и по снижению затрат.

6. С помощью Фортелизина® можно равноэффективно пролечить на 19 % больных больше по сравнению с применением Актилизе®.

7. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты фармакоэкономических исследований: даже при уменьшении эффективности Фортелизина® на 10 % и увеличении цены за упаковку на 10 % как в системе ОМС, так и по Стандартам оказания медицинской помощи населению, его фармакоэкономическая эффективность сохраняется.

8. Фортелизин® является фармакоэкономически приемлемым тромболитиком для системы здравоохранения РФ.

9. Препарат Фортелизин® рекомендуется для включения в Стандарты оказания медицинской помощи больным с ОИМ (скорая и стационарная помощь), а также в «скоропомощные» и больничные формуляры лекарственных средств региональных медицинских учреждений России.

#### Заключение

Доступность всем больным с острым инфарктом миокарда необходимой и своевременной тромболитической терапии будет содействовать выздоровлению, предотвращению осложнений, приводить к уменьшению количества преждевременных смертей, а внедрение современного отечественного тромболитика III-го поколения — Фортелизина® на догоспитальном и раннем госпитальном этапе,