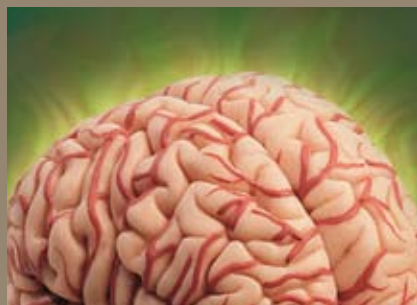


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М. А. Сычева, С. В. Астраков, Н. Е. Иванова *, А. Н. Кондратьев *

Городская клиническая больница № 34, г. Новосибирск,

** РНХИ имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербурге*

Состояние вопроса

Острая церебральная недостаточность — интегративное проявление критических состояний — встречается у всех без исключения пациентов палат интенсивной терапии и реанимации. Она может быть обусловлена различными причинами. В их число входят гемодинамические, сосудистые, метаболические, эндокринные, травматические, токсические и многие другие факторы [3, 7, 9].

Разнообразные этиологические факторы, превышая определенный порог физиологической дозволенности, обуславливают возникновение неспецифического ответа со стороны ЦНС — дезинтеграцию функции головного мозга, т. е. синдром церебральной недостаточности. Нарушается иерархическая система регуляции гомеостаза, возникает функционально и морфологически обусловленное разобщение между раздражением, ответом на него и функциональным состоянием организма.

Церебральная недостаточность влечет за собой полиорганную недостаточность (далее несостоятельность) и дистрофические изменения всех органов и систем. В ряде случаев церебральная недостаточность, приобретая самодовлеющее значение, может предопределить течение основного заболевания и прогноз. Очевидно, что, с учетом неспецифичности ответа ЦНС на разные по этиологии критические состояния, синдром церебральной недостаточности представляет интерес не только для неврологов и нейрореаниматологов. Терапия этого синдрома должна попасть в сферу профессионального интереса всех врачей, так или иначе связанных с лечением тяжелобольных пациентов.

Цель работы — изучить влияние кортексина на выраженность и продолжительность синдрома церебральной недостаточности у реанимационных больных [1, 2, 4].

Материалы и методы

Оценивались такие проявления церебральной недостаточности, как уровень сознания, изменения в эмоционально-волевой сфере и

связанные с ними поведенческие реакции. Подвергали оценке частоту и степень расширения интенсивной терапии и ухода, влияющие на увеличение стоимости лечения и наблюдения.

Под наблюдением находилось 108 больных с эпистатусом ($n = 16$), с острым нарушением мозгового кровообращения ($n = 24$), скелетной политравмой ($n = 10$), сочетанной травмой ($n = 8$), гнойно-септическими заболеваниями ($n = 14$), острой почечной недостаточностью ($n = 12$), острой кровопотерей вследствие хирургических заболеваний ($n = 16$), острыми отравлениями ($n = 8$). Общим для всех больных было наличие острой церебральной недостаточности, обусловленной церебральными и экстрацеребральными причинами. Учитывая синдромологическую общность, сочтено возможным объединить этих больных в одну группу. Мы опустили данные о летальности, функциональных исходах и влиянии на них хирургической или консервативной тактики.

Рандомизация: больных каждого профиля методом конвертов разделили на 2 группы. **Дизайн исследования:** проспективное. Базовая интенсивная терапия была одинаковой в обеих группах. Больным I группы в комплекс интенсивной терапии включали кортексин. Препарат начинали использовать с 1–2 сут. Доза — 10–30 мг 1 раз в сут в утренние часы, путь введения — внутривенный. Продолжительность курса лечения 7–10 сут. Группой сравнения (группа II) служили аналогичные больные, которым проводили такую же терапию, но без использования кортексина.

Критерии включения в исследование: снижение уровня сознания до умеренного или глубокого оглушения, снижение уровня бодрствования, критики и способности к самообслуживанию вследствие заболеваний или травм, влекущих за собой развитие церебральной недостаточности и необходимость лечения в реанимационном отделении, но при сохраненных витальных функциях. **Критерии исключения:** снижение уровня сознания менее 11 баллов по ШКГ, необходимость в протезировании витальных функций.

Контрольные точки для сравнения показателей — 1, 3, 5, 7 и 10 сутки госпитализации. Результаты обработаны с использованием программы «STATISTICA 5», с определением характера распределения средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения, средней ошибки средней (m). Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка включала применение r -коэффициента ранговой корреляции.

В обеих изучаемых группах церебральные и экстрацеребральные причины обуславливали снижение уровня сознания: до $12,2 \pm 1,19$ балла по шкале ком Глазго у больных I группы и до $12,3 \pm 1,25$ балла у больных II группы ($p > 0,05$). Низкая оценка по ШКГ ассоциировалась со снижением уровня бодрствования, снижением двигательной активности. У больных отсутствовала критика к своему состоянию, не было мотивации к выздоровлению, продуктивное сотрудничество с врачом было невозможным, больные были адинамичны.

Результаты и их обсуждение

Через $2,5 \pm 1,4$ сут после начала лечения кортексином у больных была отмечена положительная динамика. Уровень сознания повысился на $1,2 \pm 0,3$ балла и был достоверно выше такового у больных II группы. Это различие сохранялось до 8–9 сут. Только после 10–14 сут оценка по ШКГ у больных II группы уравнивалась с оценкой по ШКГ у больных, получавших кортексин.

Такая динамика уровня сознания имела существенное влияние на течение реанимационного периода. У больных I группы раньше появлялись критика к своему состоянию, осознание себя во времени и пространстве и адекватность. Снижалась потребность в мерах медицинского стеснения и фармакологической пlegии. Беспокойство и неадекватность у больных II группы в 7 случаях привели к удалению дренажей из послеоперационной раны, в 2 случаях — к миграции тонкокишечного зонда и в 3 случаях — к нарушению правильности стояния костных отломков при скелетном вытяжении и необходимости гипсовой иммобилизации. В 1 случае для устранения осложнения, связанного с этими дефектами, потребовалась повторная операция. У больных I группы подобных дефектов не отмечено. Количество врачебных осмотров и визитов перевязочной медицинской сестры у больных II группы в связи с вышеуказанными инцидентами было больше, чем у больных I группы, в 1,6 раза, потребность в проведении дополнительных рентгеновских исследований поврежденных конечностей — на 25% больше, количество общих анестезий с занятостью анестезиологической бригады — на 14% больше. Дополнительным осмотрам и исследованиям сопутствовало дополнительное потребление перевязочных материалов, рентгеновской пленки и реактивов, препаратов для общей анестезии, хирургического инструментария и стерильного материала у больных II группы.

Повышение уровня сознания у больных I группы приводило к более раннему восстановлению продуктивного контакта с врачом и мотивации к выздоровлению. Так способность к произвольному кашлю, откашливанию мокроты и активное участие в ингаляционной терапии уменьшили частоту развития пневмонии, по сравнению с больными II группы (на 24%). У больных II группы снижение дренажной функции бронхов и последующее развитие пневмоний и эндобронхитов требовали (на 5–7 сутки) назначения антибиотиков, физиолечения, муколитиков на 37% чаще, чем у больных I группы. При этом если больным I группы было достаточно назначения цефалоспоринов 2-го поколения, то больным II группы назначали цефалоспорины 3–4-го поколения или комбинацию антибиотиков. В 5 случаях во II группе потребовалось назначение антибиотиков резерва, имеющих существенно большую стоимость. Обратная корреляция между оценкой по ШКГ и частотой легочных осложнений была значимой ($r = -0,72$). Потребность в рентгенологических исследованиях органов грудной клетки (с соответствующим увеличением расхода рентгеновской пленки, реактивов, более частым привлечением к обследо-

ванию персонала рентгеновского отделения) больных II группы была выше на 30%.

С началом терапии кортексином и повышением уровня бодрствования ассоциируется и большая способность больных к самостоятельному питанию (прямая сильная корреляционная связь, $r = 0,81$). У больных I группы на $3,5 \pm 0,75$ сут раньше ($p < 0,05$) удалось отказаться от зондового питания и связанных с ним дополнительных расходов (использование перистальтического насоса, одноразовых гравитационных систем для питания, специализированных питательных смесей). Частота выявляемости застойных явлений в желудочно-кишечном тракте была достоверно выше у больных II группы (на 18%). В этой связи у больных этой группы было выше (на 15%) потребление таких медикаментов, как мотилиум, лосек, альмагель. В 9 случаях больным II группы потребовалась парентеральная нутритивная поддержка с использованием жировых эмульсий и растворов аминокислот. В I группе парентеральное питание потребовалось только 3 больным. Учитывая стоимость энтерального и парентерального питания и сопутствующей медикаментозной терапии, увеличение потребности в такой терапии существенно повышает стоимость реанимационного койкодня.

Достигнутый на фоне применения кортексина более высокий уровень бодрствования у больных способствовал формированию адекватных двигательных и поведенческих реакций у больных. Они были способны осознанно выполнять указания инструктора ЛФК и лечащего врача о необходимости физических упражнений и дыхательной гимнастики. Это обеспечивало профилактику развития синдрома деафферентации, пролежней и тромбоемболических осложнений.

Больные обеих групп исходно получали одинаковую анти тромботическую терапию и имели сходные коагуляционные показатели (уровни тромбоцитов, фибриногена, РФМК, АЧТВ, свертываемости). Однако меньшая двигательная активность у больных II группы привела к большей частоте тромбоемболических осложнений (ТЭЛА — 2 случая, в I группе ТЭЛА не зарегистрирована, тромбофлебит у больных II группы — 15 случаев, у больных I группы — 3 случая). У больных II группы с парезами отмечались более выраженные отеки и стазы в парализованных конечностях. Развитие тромбоемболических нарушений у больных II группы требовало включения в интенсивную терапию нефракционированных гепаринов, препаратов гидроксипроксиэтилкрахмалов, расширения программы лабораторного контроля и мониторинга, что привело к удорожанию лечения. Имелась обратная сильная корреляционная связь между оценкой по ШКГ и количеством лабораторных исследований, приходящихся на одного больного ($r = -0,85$).

На фоне большей двигательной активности и адекватности у больных I группы отмечена меньшая частота развития пролежней (на 21%). Развившиеся пролежни у больных I группы характеризовались меньшей глубиной и площадью. Больным II группы требовались более частые перевязки, больший расход перевязочного материала и

медикаментов (ацербин, актовегин, воскопран). Более раннее восстановление адекватного поведения у больных I группы способствовало эффективному самоконтролю физиологических отправления. Расход постельных принадлежностей, одноразовых пеленок и подгузников у них был более чем в 2,5 раза меньше, чем у больных II группы. Это прямо влияло на увеличение больничных расходов, связанных с работой прачечной и обеспечением больных одноразовыми расходными материалами и профессиональной косметикой для ухода за кожей лежачих больных.

Выход из состояния сосудистого психоза и алкогольного делирия, сочетающихся с основной патологией, на фоне применения кортексина был более быстрым (в среднем на $2,3 \pm 0,5$ сут, $p < 0,05$). Потребность в препаратах для седации и медикаментозной пlegии у больных, получавших кортексин была меньше на 65%. На фоне применения кортексина у больных уменьшилась психомоторная расторможенность, негативизм и дисфория. Ночной сон у больных, получавших кортексин, был более глубоким и продолжительным. Потребность в медикаментозной индукции сна была меньше в среднем на 40%, чем у больных II группы. Регресс очаговой симптоматики у 75% больных I группы наступал на 2–3 сут раньше, чем у пациентов II группы, и выражался в уменьшении степени двигательных и чувствительных расстройств. Глубина сохраняющихся парезов была в среднем на 2,5 балла меньше, чем у больных II группы. Особо значимое положительное воздействие кортексина было отмечено на темп разрешения сенсомоторной афазии, что, вероятно, объясняется тканеспецифическим действием препарата на нейроны коры головного мозга. Суммарным эффектом этого было снижение потребления у больных I группы таких препаратов, как пропофол, мидазолам, препаратов снотворного действия. На фоне применения кортексина необходимости в препаратах ноотропного действия у больных I группы не было.

Подобные клинические изменения зарегистрированы у больных I группы независимо от этиологии повреждения головного мозга. Суммарные положительные клинические эффекты, заключающиеся в уменьшении выраженности синдрома церебральной недостаточности, позволили сократить сроки пребывания больных на реанимационной койке в среднем на $2,3 \pm 1,1$ сут (стоимость одного реанимационного койкодня в рамках ОМС составляет 1900 руб.¹; и даже при таком страховом возмещении экономия средств оказывается значимой). Выписанные в последующем больные I группы раньше возвращались к профессиональной деятельности и характеризовали качество своей жизни как удовлетворительное. Интеллектуально-мнестические расстройства у больных II группы сохранялись дольше, хотя в последующем (через 1–2 мес) разница нивелировалась. Больные II группы чаще (в среднем на 30%) обращались после выписки к неврологу с жалобами, соответствующими мозговой дисфункции.

¹ По ценам на май 2006 г.

Наблюдаемые под влиянием кортексина положительные клинико-лабораторные сдвиги у больных являются неспецифическими. Отсутствие сродства кортексина к каким-либо известным рецепторам расширяет его нейропротекторный спектр. Кортексин реализует свое действие путем модуляции высших центров регуляции, в частности нейроэндокринной, генетической и иммунной регуляции функций организма, опосредованного воздействия на выраженность энцефалитической реакции и стресса, предупреждения апоптоза и стимуляции репаративных процессов. Суммарным итогом являются эффективная церебропротекция, восстановление интегративной функции головного мозга, модуляция поведенческих реакций. При этом важно, что эффекты кортексина не только синергичны генетически детерминированным защитным и приспособительным механизмам, возникающим в ответ на повреждение головного мозга, но и препятствуют реализации избыточных повреждающих эффектов [5, 6, 8].

Таким образом, кортексин, будучи нейропептидом, способен реализовать саногенные воздействия на самых разных уровнях организации ЦНС. Известно, что в функционировании головного мозга ведущую роль играет пептидергическая модель передачи информации и что единицей интегративной деятельности мозга являются функциональные системы, обеспечивающие саморегуляцию и гомеостаз. Их координация и кооперация реализуют комплекс саногенетических реакций. Запуск функциональных систем осуществляется нейропептидами — эволюционно созданными биохимическими пакетами программ. Один из таких нейропептидов — кортексин. Теоретическое обоснование его использования на сегодняшний день приведено в таком количестве публикаций, что обзор их явился бы отдельной большой работой [1, 2, 4, 9].

Модель современного прагматичного общества предполагает и существование прагматичного здравоохранения. Насущной потребностью медицины является не только оказание высокоэффективной помощи, но и одновременное снижение затрат, связанных с ее оказанием. При этом следует учитывать не только непосредственную стоимость используемых препаратов. В настоящей работе, имеющей пилотный характер, мы убедились, что не меньшее, а может быть, и большее значение имеет уменьшение прямых и косвенных затрат, связанных с профилактикой и лечением осложнений основного заболевания или травмы. Фармако-экономический анализ затрат подтверждает правильность такого предположения [2].

Анализ минимальных затрат (COST-MINIMIZATION ANALYSIS, анализ всех издержек) был проведен по известной формуле: $CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)$, где CMA — показатель разницы затрат, DC_1 — прямые затраты у больных I группы, IC_1 — косвенные затраты у больных I группы, DC_2 — прямые затраты у больных II группы, IC_2 — косвенные затраты у больных II группы. Прямые затраты (стоимость кортексина) у больных I группы многократно перекрывались прямыми (большим койкоднем, необходимостью применения дорогостоящих антибиотиков, антикоагулянтов, специализирован-

ного питания, расширением программы лабораторного контроля) и косвенными затратами (работа прачечной, перевязочный материал, средства ухода, одноразовый расходный материал, хирургическое пособие, необходимость оплаты труда привлеченных специалистов) у больных II группы. Данный вид анализа позволяет считать, что продвижение кортексина на рынке лекарственных средств сможет обеспечить снижение затрат на медицинское обслуживание и позволит достичь экономии бюджетных средств.

Аналогичные данные были получены при анализе эффективности и затрат (COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS). Формула для анализа — $CEA = (DC + IC)/Ef$, где CEA — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности), DC — прямые затраты, IC — непрямые затраты, Ef — эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных). Сопоставление соотношений затраты/эффективность у больных I и II группы выявляет достоверно лучшие значения этого показателя в группе больных, в лечении которых использован кортексин. Анализ эффективности и затрат, несмотря на одномерность модели (в данном исследовании это является достаточным), свидетельствует, что применение кортексина экономически обоснованно при лечении синдрома церебральной недостаточности в популяции больных реанимационного профиля.

Анализ полезности и затрат (CUA = COST-UTILITY ANALYSIS): $CUA = ((DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2))/(Ut_1 + Ut_2)$, где CUA — показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность», стоимость единицы полезности, DC₁ и IC₁ — прямые и косвенные затраты при лечении кортексином, DC₂ и IC₂ — прямые и косвенные затраты при лечении у больных II группы, Ut₁ и Ut₂ — утилитарность у больных I и II групп. Очевидно, что полученные в настоящем исследовании данные позволяют перевести эффективность затрат, связанных с использованием кортексина, в плоскость его полезности. Преференции выписанных пациентов, получавших курс лечения кортексином (и их родственников, осуществляющих уход), однозначно связаны с этим препаратом, как с препаратом, улучшающим качество продленной жизни. В дальнейшем необходимо провести сравнение критерия QALY (*Quality-Adjusted-Life-Years*) при использовании кортексина и других нейропротективных средств. Предварительные данные дают основание полагать, что подобное сравнение выявит большую полезность кортексина и его способность обеспечить более высокое качество жизни в течение прогнозируемого срока выживания.

Для корректного анализа затрат и результатов (CBA — COST-BENNET ANALYSIS) представленного материала недостаточно. Такой анализ требует постановки маркетинговых задач и учета затрат внешних участников лечебного процесса. Тем не менее учет категорий прямых медицинских затрат (госпитализация, лекарственные препараты, рентгеновские процедуры, услуги и материалы, используемые персоналом клиники, визиты к врачу), прямых немедицинских за-

трат (питание, транспорт, предоставление помещения, спецодежда и материалы) и косвенных затрат (потеря трудоспособности, снижение заработка, работоспособность, утраченная во время болезни и восстановленная благодаря лечению) у больных I и II групп дает основание предполагать, что использование кортексина позволит снизить прямые медицинские, прямые немедицинские и косвенные затраты.

Выводы

1. Для всех участников лечебного процесса — общества, учреждений здравоохранения, страховых компаний, пациентов — все затраты на лечение отражаются в социальной составляющей через соответствующие налоги и снижение трудоспособности. Поэтому снижение прямых и косвенных затрат на лечение при его высоком качестве и сохраненном качестве продленной жизни актуально.

2. Полагаем, что кортексин, безусловно, является препаратом, отвечающим изложенным выше задачам. Однако если его высокая клиническая эффективность уже не вызывает сомнений у подавляющего большинства практикующих врачей, то экономическое обоснование его использования нуждается в более широком представлении медицинской общественности и медицинской администрации, и это позволит решить давно назревшую проблему включения отечественного препарата в лекарственные формуляры и протоколы лечения.

Список литературы

1. **Астраков С. В., Бурнашов А. Н., Сычева М. А.** Предварительная оценка клинической эффективности кортексина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // *Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы»*. Новокузнецк, 2003. С. 15–17.
2. **Астраков С. В., Рабинович С. С.** Учет соотношения цена/качество в фармакологической нейрореабилитации // *Материалы 1 Сибирского конгресса «Человек и лекарство»*. Красноярск, 2003. Т. 1. С. 82.
3. **Астраков С. В., Рабинович С. С., Сычева М. А.** Организация специализированной помощи больным с повреждениями головного мозга // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 10-летию Федерального Государственного лечебно-профилактического учреждения «НКЦОЗШ»*. Ленинск-Кузнецкий, 2003. С. 10.
4. **Рабинович С. С., Селедцов В. И., Астраков С. В. и др.** Биотехнологии в лечении последствий мозгового инсульта // *Нейроиммунология*. 2003. Т. 1. № 2. С. 124.
5. **Астраков С. В., Рабинович С. С.** Использование кортексина у больных нейрореанимационного профиля // *TERRA MEDICA NOVA*, 2004. № 1. С. 13–14.
6. **Астраков С. В.** Восстановление интегративной способности головного мозга применением кортексина // *Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2004. С. 68–69.
7. **Е. А. Кондратьева.** Интенсивная терапия пациентов в вегетативном состоянии. // *Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2004. С. 126–131.
8. **Астраков С. В., Сычева М. А.** Кортексин в нейрореанимационной практике // *Кортексин (пятнадцатилетний опыт отечественной неврологии)* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005. С. 114–125.
9. **Сычева М. А., Рабинович С. С., Астраков С. В. и др.** Оценка эффективности клеточной терапии в лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения»*. СПб., 2005. С. 89–90.