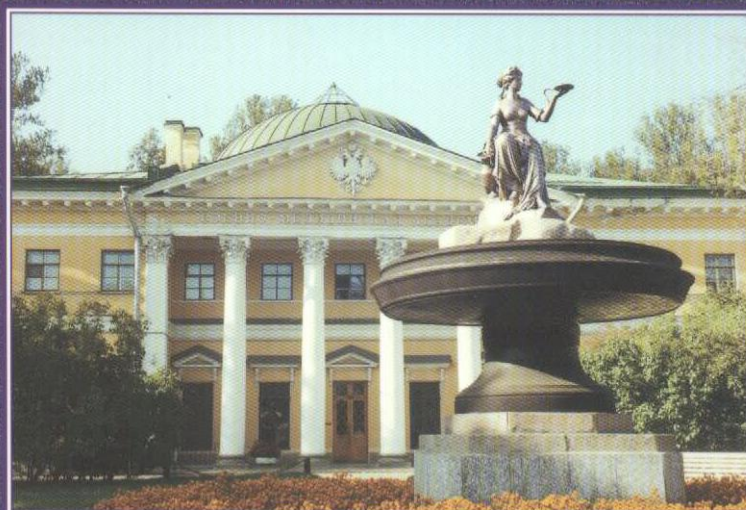


ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ



2012 №3 (39)

С.К. Зырянов¹, Л.В. Стаховская¹,
Г.Н. Гильдеева², К.С. Мешкова¹

Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров

¹Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

²1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Резюме. Приведены результаты клинико-экономического исследования применения кортексина в терапии больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях Российской Федерации. Целевая аудитория исследования – российские плательщики системы здравоохранения. Методологией являлось проведение ретроспективного анализа данных многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования (научно-исследовательская работа «Эскорт»). Для клинико-экономической оценки использовали методики «Стоимость болезни», «Затраты – эффективность», для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий – установленный «порог готовности общества платить» и расчет коэффициента «чистой денежной выгоды».

Альтернативами являлись описанные в исследовании «Эскорт» группы пациентов, которым назначали два курса кортексина в дозе 20 мг в день внутримышечно с перерывом между ними 10 дней и группа плацебо. Анализ экономической целесообразности терапии кортексином по сравнению с контрольной группой показал, что данная стратегия выигрывает с точки зрения эффективности затрат (кортексин доминирует). При сравнении экономических стратегий рассчитан коэффициент «чистой денежной выгоды», который показал экономическую целесообразность включения кортексина в комплексное лечение ишемического инсульта двумя курсами. Аргументированно доказана клиническая и фармакоэкономическая целесообразность использования кортексина в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: кортексин, эффективность, ишемический инсульт, лечение инсульта, клинико-экономический анализ, фармакоэкономика.

Введение. Инсульты – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), остаются серьезным предметом внимания здравоохранения. Во всем мире проблема высокой смертности и инвалидизации пациентов, перенесших инсульт, не ограничивается медицинскими рамками и несет в себе высокую социальную значимость. В России инсультом заболевают свыше 400–450 тыс. человек в год [1]. При этом показатель смертности от инсультов в Российской Федерации один из наиболее высоких в мире, он составляет 175 случаев на 100 тыс. населения в год. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, это заболевание является главной причиной инвалидизации населения [2, 3]. Последствия инсульта затрагивают не только самих пациентов, с точки зрения кардинального изменения жизни, но и членов их семей. Проведенные в мире исследования, показывают, что для более половины из них риск развития инсульта страшнее, чем смерть [4].

ОНМК наносят огромный ущерб экономике, который включает в себя расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Экономические потери в России в связи с инсультом

составляют от 16,5 до 22 миллиардов долларов в год [3]. Учитывая большое социально-экономическое значение, проблема сердечно-сосудистых заболеваний в России включена в приоритетный национальный проект «Здоровье», направленный на совершенствование оказания медицинской помощи больным [5]. Стандартная реперфузионная терапия, которая применяется в первые часы заболевания [6, 7], имеет ряд противопоказаний, таких как выраженность неврологического дефицита, нестабильная гемодинамика, наличие обширных очагов поражения головного мозга, а также ограничение по продолжительности терапевтического окна. В отличие от реперфузии, цитопротективная терапия не имеет таких противопоказаний и, кроме того, может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с ОНМК.

Одним из цитопротекторов нейропептидной природы является кортексин – отечественный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, обладающий тканеспецифическим, ноотропным, нейропротекторным и антиоксидантным действием на кору головного

мозга. Механизм действия кортексина обусловлен его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, снижает содержание антител к общему белку миелина и способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга [8].

До настоящего времени клинико-экономических исследований фармакологической эффективности кортексина при лечении ишемического инсульта в России не проводилось.

Цель исследования. Оценить клинико-экономическую целесообразность использования кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

Задачи исследования:

1. Определить стоимость прямых медицинских затрат на диагностические и лечебные мероприятия.
2. Определить эффективность затрат при применении стратегии с назначением кортексина по сравнению со стандартной терапией.
3. Рассчитать экономическую целесообразность использования кортексина у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. При проведении клинико-экономического исследования использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [9]. Согласно требованиям Минздравсоцраз-

вития России, для клинико-экономического исследования использованы методики оценки соотношения «Затраты – эффективность» и «Стоимость болезни». Анализ методики «Затраты – эффективность» – тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах. Анализ «Стоимость болезни» – вспомогательный метод фармакоэкономики, использование которого предполагает изучение всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Кроме того, использованы данные 272 больных с ишемическим инсультом в каротидной системе, произошедшим в первые 24 ч от развития заболевания, принявших участие в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании. Возраст больных был в диапазоне от 30 до 80 лет, исследование проводилось в течение 2010–2011 гг. [10]. Методом простой рандомизации всех пациентов распределили на 3 группы в соотношении 2:1:1 (табл. 1).

Обследование проводили с использованием неврологических и физикальных методик (оценка артериального давления (АД), пульса, массы тела и др.), компьютерной (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и ультразвуковой

Таблица 1

Базисные и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, абс. (%)

Показатель		1-я группа (кортексин+кортексин)	2-я группа (кортексин+плацебо)	3-я группа (плацебо+плацебо)
Количество больных		136	72	64
Мужчины		81 (59,6)	45 (62,5)	32 (50,0)
Женщины		55 (40,4)	27 (37,5)	32 (50,0)
Возраст, годы (среднее±ст. откл.)		62,6±10	62,1±12	62±9,5
Балл по шкале инсульта NIH при поступлении:				
среднее±ст. откл.		7,03 (3,63)	7,68 (4,94)	7,94 (4,58)
медиана		6,0	6,0	6,0
Факторы риска	курение	47 (34,6)	26 (36,1)	24 (37,5)
	артериальная гипертензия	119 (87,5)	64 (88,9)	56 (87,5)
	гиперхолестеринемия	78 (57,4)	55 (76,4)	43 (67,2)
	сахарный диабет	24 (17,6)	12 (16,7)	9 (14,1)
	ИБС	48 (35,3)	21 (29,2)	27 (42,2)
	мерцательная аритмия	21 (15,4)	16 (22,2)	10 (15,6)
Патогенетический вариант инсульта по критериям TOAST:				
атеротромботический		38 (27,9)	14 (19,4)	18 (28,1)
кардиоэмболический		20 (14,7)	13 (18,1)	11 (17,2)
лакунарный		12 (8,8)	3 (4,2)	4 (6,3)
другой этиологии		1 (0,7)	4 (5,6)	1 (1,6)
неустановленной этиологии		65 (47,8)	38 (52,8)	30 (46,9)
Летальность		4 (2,9)	3 (4,2)	0

диагностики (УЗДГ) сосудов головы по стандартному протоколу до включения в исследование в сроки до 24 ч от момента развития симптомов. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в 12-ти параллельных отведениях до включения пациента в исследование, не более чем за 24 ч до включения в исследование и не позднее 3 дней с момента завершения курса терапии. Лабораторный контроль (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), определение уровня гемоглобина, тромбоцитов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, глюкозы, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы) выполнялся до включения пациента в исследование, но не более чем за 24 ч до рандомизации и не позднее 3 дней после завершения курса терапии кортексином.

Пациентам 1-й группы назначали кортексин внутримышечно в дозе 10 мг 2 раза в сутки (в утреннее и дневное время) в течение 10 дней, затем следовал перерыв 10 дней, после которого проводился аналогичный 10-дневный курс. Вторую группу составили пациенты, которым в течение первых 10 дней заболевания назначали кортексин в дозе 10 мг, также 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем после 10-дневного перерыва вводили плацебо. В 3-й группе больные получали плацебо двумя курсами, продолжительностью 10 дней каждый, с кратностью введения, аналогичной 1-й и 2-й группам. Для оценки степени выраженности неврологической симптоматики использовали шкалу инсульта NIHSS при поступлении, а также на 11–13 (1 визит), 21–28 (2 визит), 35–40 (3 визит) и 60–70 (4 визит) сутки инсульта [11]. Степень функционального восстановления нарушенных неврологических функций и исход заболевания определяли по модифицированной шкале Рэнкина [12], индексу Бартел [13] и индексу мобильности Ривермид [14]. Выраженность когнитивного дефицита определяли по шкале MMSE, качество жизни – по опроснику SF-36.

Спонсором данного клинико-экономического исследования являлась фармацевтическая компания ООО «Герофарм», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Результаты и их обсуждение. Для клинико-экономического исследования были отобраны данные 1-й и 3-й групп сравнения. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 70 дней.

Анализ стоимости болезни. Учитывались только прямые затраты, что связано с оценкой затратной перспективы при применении новой лекарственной технологии в рамках системы здравоохранения. При оценке прямых затрат учитывались затраты непосредственно на лекарственную терапию, госпитализацию и диагностические процедуры. Непрямые медицинские, немедицинские, косвенные и нематериальные затраты не учитывались. Расчёты произвелись по формуле:

$$Col = \sum DC,$$

где Col – стоимость болезни; DC – прямые медицинские затраты.

Для расчёта Col использовали данные о количестве койко-дней, клинико-диагностических мероприятиях, консультациях специалистов и получаемой лекарственной терапии из научно-исследовательской работы «Эскорт», на которые экстраполировали цены исследовательских центров, где проводилось данное исследование. Сопутствующая лекарственная терапия осуществлялась на основании протокола ведения больных «Инсульт» [6]. Лекарственные препараты, не включённые в список жизненно необходимых на дату анализа (март 2012 г.) и не присутствующие в Протоколе – пропусались. При подборе ценовых параметров на лекарственные средства использовали средние оптовые цены некоторых национальных дистрибьюторов, таких как закрытое акционерное общество «СИА Интернейшнл», «Протек», «Альянс Хелскеа Рус ООО», «Роста» (Москва). Стоимость лечения взята единым временным срезом на март 2012 г. Обобщённые результаты расчётов Col приведены в таблицах 2–7.

Таблица 2

Стоимость препаратов и разница в лечении, руб.

Группа сравнения	Кортексин	Сопутствующая терапия	Всего
2 курса кортексина + сопутствующая терапия	3480	9875	13355
2 курса плацебо + сопутствующая терапия	0	9875	9875
Разница			3480

Таблица 3

Расчеты стоимости лабораторных методов диагностики на одного больного с ОНМК, руб.

Анализы	Кратность	Стоимость	Всего
ОАК	2	250	500
Биохимия крови	2	710	1420
ОАМ	2	110	220
RW крови	1	270	270
Холестерин крови	1	120	120
Уровень глюкозы крови	1	70	70
Итого:			2600

Оценка эффективности применявшейся терапии определялась по шкалам Бартела и NIHSS. Процент больных, ответивших на лечение по шкале Бартела, подсчитывался путем определением количества пациентов с увеличением балла по индексу Бартел более чем на 20 ед. или с индексом равным 95–100 баллам, то есть с хорошим функциональным восста-

Таблица 4

Расчеты стоимости консультаций специалистов на одного больного с ОНМК, руб.

Консультации специалистов	Кратность	Стоимость	Всего
Невролог	14	600	8400
Зав. отделением	2	800	1600
Окулист	1	600	600
Терапевт	1	600	600
Кардиолог	1	600	600
Физиотерапевт	1	700	700
Врач ЛФК	1	700	700
Психиатр	1	700	700
Итого:			13900

Таблица 5

Расчеты стоимости инструментальных методов диагностики на одного больного с ОНМК, руб.

Инструментальные методы	Количество	Стоимость	Всего
ЭКГ	1	450	450
Эхокардиография	1	1600	1600
УЗДГ сосудов головы	1	2500	2500
КТ головного мозга	1	2500	2500
Итого:			7050

Таблица 6

Расчет общей стоимости пребывания в стационаре и консультативно-диагностических мероприятий на одного больного с ОНМК, руб.

Показатель	Стоимость
Койко-день	14016
Лабораторные методы исследования	2600
Консультации специалистов	13900
Инструментальные методы исследования	7050
Итого:	37566

Стоимость лечения и диагностики в сравниваемых группах за 70 суток острого и раннего восстановительного периодов ишемического инсульта, руб.

Группа сравнения	Стоимость препаратов		Стоимость диагностики	Итого:
	кортексин	сопутствующая терапия		
2 курса кортексина+сопутствующая терапия	3480	9875	37566	50921
2 курса плацебо+сопутствующая терапия	0	9875	37566	47441

новлением. Процент больных, ответивших на лечение по шкале NIHSS, определялся путем учета количества пациентов с благоприятным клиническим исходом, которым считалось снижение баллов по шкале NIHSS до 0–2 или снижением суммарного значения более чем на 5 баллов (табл. 8).

Таблица 8

Эффективность применения кортексина у больных с ОНМК, %

Группа сравнения	Индекс Бартел	NIHSS	Обобщенные результаты, ответивших на лечение
	Ответ на лечение	Ответ на лечение	
2 курса кортексина	91,8	77,0	69,7
2 курса плацебо	80,6	62,9	51,8
Разница	11,2	14,1	17,9

Анализ «затрат – эффективность» Расчет показателя затраты – эффективность производился по формуле:

$$CER=DC+Ef,$$

где CER – затраты – эффективность; DC – прямые медицинские затраты, включающие затраты на госпитализацию, лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение; Ef – эффективность, выраженная в % больных, ответивших на лечение.

Для оценки затрат, связанных с дополнительными клиническими расходами, проводился расчет маржинального (инкрементного) показателя, который позволяет оценить, насколько повышение эффективности предлагаемой лекарственной терапии связано с дополнительными издержками. Расчет инкрементного показателя производится по формуле:

$$CER_{incr} = ((DC1+IC1)-(DC2+IC2))/Ef1-Ef2,$$

где: CER_{incr} – инкрементный показатель; DC1 – прямые расходы при применении лекарственной технологии 1; IC1 – не прямые расходы при применении лекарственной технологии 1; DC2 – прямые расходы при применении лекарственной технологии 2; IC2 – не прямые расходы при применении лекарственной

Таблица 7

технологии 2; Ef1 – эффективность лекарственной технологии 1; Ef2 – эффективность лекарственной технологии 2 (табл. 9).

Таблица 9

Показатели CER, руб.

Расчет коэффициентов CER	2 курса плацебо	2 курса кортексина
Общие затраты на курс (дисконтированные)	47441	50921
Эффективность, % ответивших на лечение (дисконтированный)	51,8	69,7
CER	91585	73057
CER _{псг}		19441

Определение наиболее экономически целесообразной стратегии лечения производилось по методике расчета коэффициента «чистой денежной выгоды» для каждой схемы лечения по формуле:

$$NMB = Ef \times wtR - DC,$$

где NMB – «чистая денежная выгода»; Ef – эффективность затрат, выраженная в %, ответивших на лечение; wtR – уровень «порога готовности платить»; DC – прямые затраты.

Согласно рекомендации комиссии по макроэкономике Всемирной организации здравоохранения, порог готовности платить рассчитывается путем умножения подушевого размера валового внутреннего продукта (ВВП) страны на три [15]. По данным Федеральной

службы государственной статистики (Росстат) в 2011 г. ВВП составил 54585,6 трлн рублей, а численность населения России составляла 142,9 млн человек. Соответственно, в 2011 г. wtR составил 1 145 954 рубля.

Применение в терапии ишемического инсульта кортексина сопровождается более высоким значением коэффициента «чистой денежной выгоды» на 1 пациента по сравнению со стандартной терапией (табл. 10).

Таблица 10

Расчет коэффициента «чистой денежной выгоды» на пациента, руб.

Показатель	Плацебо	Кортексин
Эффективность (дисконтированная)	0,517	0,697
Порог готовности платить	1 145 954	
Все затраты (дисконтированные)	91585	73057
Коэффициент «чистой денежной выгоды»	500873	725672

Данные анализа NMB, в сравнении с индексом wtR представлены на рисунке.

Таким образом, применение кортексина с учетом рассчитанного порога готовности платить является фармакоэкономически приемлемым.

Заключение. Результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования пациентов

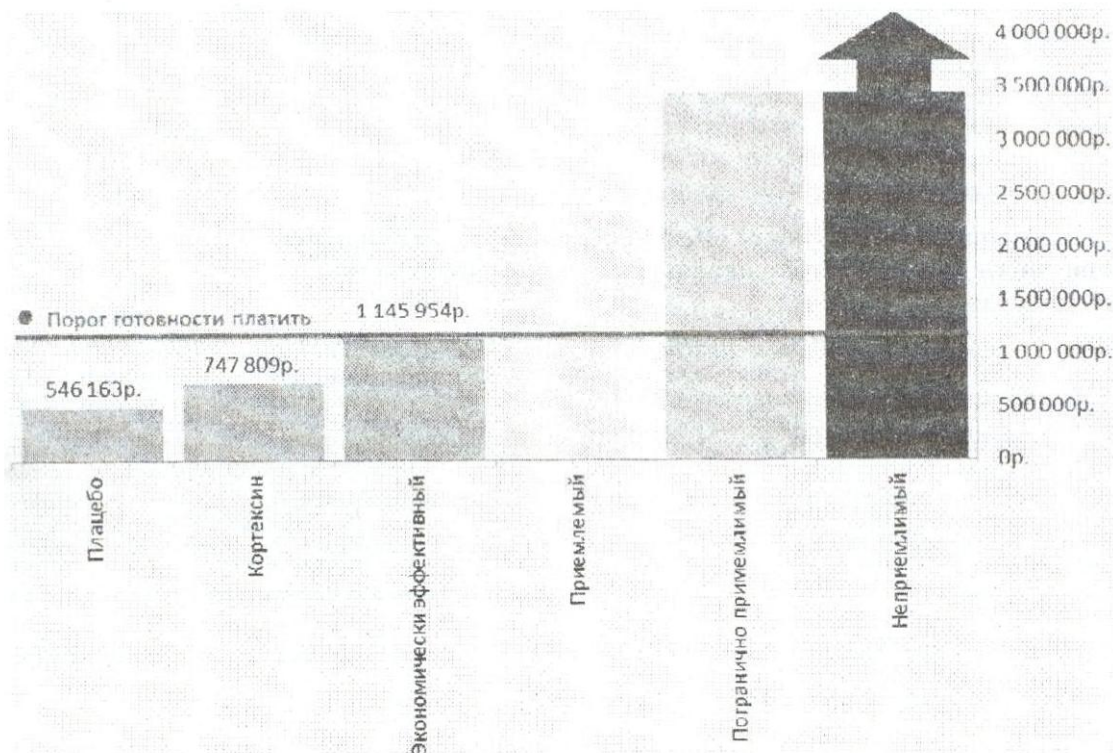


Рис. «Чистая денежная выгода» и «порог готовности платить»

с ишемическим инсультом, проведенного в семи специализированных центрах по лечению сосудистой патологии, доказали высокую эффективность и безопасность применения кортексина. Группа, в которой больные получали кортексин 2 курсами по 10 дней каждый, по сравнению группой, получавшей плацебо, показала значительное улучшение восстановления повседневной активности и значительный регресс неврологического дефицита. Кроме того, у пациентов, получавших кортексин качество жизни, безусловно, было лучше. Применение вышеуказанной стратегии лечения имеет достоверно высокий реабилитационный потенциал.

В настоящее время на национальном уровне применение кортексина 2 курсами по 20 мг в сутки (10 мг + 10 мг в утреннее и дневное время) для лечения больных ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах является затратно-эффективной и экономически целесообразной стратегией. Сам же кортексин может быть рекомендован для включения в список жизненно важных лекарственных препаратов.

Литература

- Скворцова, В.И. Клинические формы атеросклероза сосудов мозга / В.И. Скворцова, Е.А. Кольцова, Е.В. Константинова // *Болезни сердца и сосудов*, № 4. – 2007. – С. 17–20.
- Гусев, Е.И., Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // *Инсульт: Прилож. к журн. «Неврология и психиатрия»*. – 2003. – С. 72–74.
- Скворцова, В.И. Доклад о современном состоянии проблемы инсульта в Российской Федерации и Национальной программе «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи при сосудистых заболеваниях в Российской Федерации» / В.И. Скворцова // *Мат. II Росс. междунар. конгр. «Цереброваскулярная патология и инсульт»*. – СПб. – 2007. – С. 26–27.
- Samsa, G.P., Utilities for major stroke: results from a survey of preferences among persons at increased risk for stroke / G.P. Samsa [et al.] // *Am Heart J*. 1998. – 136:703–713.
- Постановление Правительства РФ №1152 от 26 декабря 2011 г. – М., 2011. – 7 с.
- Протокол ведения больных «Инсульт». – 2005. – М.:Б.и. – 4 с.
- del Zoppo, G.J. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator / G.J. del Zoppo // *A science advisory from the American heart association / American stroke association. Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2945.
- Виленский, Б.С. Принципы доказательной медицины применительно к назначению нейропротективной терапии при ишемическом инсульте / Б.С. Виленский // *Поликлиника (Неврология)*. – 2010. – № 2. – С. 28–31.
- Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001. – 2002. – М.:Б.и. – 12 с.
- Стаховская Л.В. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта / Л.В. Стаховская [и др.] // *Вестн. Росс. воен.-мед. акад.* – 2012, № 1 (37). – С. 238–244.
- Brott, T.G. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / Brott T.G. [et al.] // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 964–970.
- Bonita, R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after Stroke / R. Bonita, Beaglehole R. // *Stroke*, 1988. – Dec. 19 (12). – P. 1497–1500.
- Mahouney, F.I. Functional evaluation: the Barthel index / F.I. Mahouney, D. Barthel // *Maryland state medical journal*. – 1965. – Vol. 14. – P. 56–61.
- Collen, F.M. The rivermead mobility index: A further development of the rivermead motor assessment / F.M. Collen // *International disability studies* – 1991. – Vol. 13. – P. 50–54.
- Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ хелаторной терапии пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.С. Крысанов // *Фармакоэкономика*. – 2009. – № 3. – С. 34–38.

S.K. Zyryanov, L.V. Stakhovskaya, G.N. Gildeeva, K.S. Meshkova

Clinical and economical analysis of effectiveness of cortexin in patients with hemispheric ischemic stroke in acute and early recovery period in specialized vascular centers

Abstract. The study contains results of clinical and economic study of cortexin therapy in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and early recovery period in the Russian Federation. Target audience of the research are Russian health system payers. Methodology consists of retrospective analysis of multicenter randomized double-blind controlled trials (research project «Escort»). For clinical and economic evaluation methods we used methods of «Value of disease», «Expenses – effectiveness»; to compare the cost-effectiveness of strategies being compared we used fixed «threshold of society's willingness to pay» and calculation of the coefficient of «net monetary benefits» The alternatives were described in the study of «Escort» of the group of patients who were prescribed two courses of cortexin at a dose of 20 mg per day intramuscularly with an interval of 10 days and the placebo group. Feasibility of cortexin therapy compared with the control group showed that this strategy benefits from the standpoint of cost-effectiveness (cortexin dominates). Comparing the rate of economic policies «net monetary benefit» was calculated that showed the economic feasibility of the inclusion of cortexin into the complex of treatment for ischemic stroke in two courses. We proved with reasons the clinical and pharmacoeconomic usefulness of cortexin in acute and early recovery period of ischemic stroke.

Key words: cortexin, efficiency, ischemic stroke, stroke care, clinical and economic analysis, pharmacoeconomics.

Контактный телефон: +7-926-21-24-98; e-mail: sergei_kensarin@hotmail.ru