

Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта

© Р.И. ЯГУДИНА¹, А.Ю. КУЛИКОВ¹, В.А. КРЫЛОВ¹, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА², А.И. ФЕДИН²

¹ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Провести фармакоэкономический анализ наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов группы нейропротекторов для лечения пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) легкой степени в остром и раннем восстановительном периоде в Российской Федерации.

Материал и методы. Сравнивали три медицинские технологии: этилметилгидроксипиридина сукцинат (лекарственный препарат — ЛП — Мексидол), инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (ЛП Цитофлавин) и депротеинизированный гемодериват крови телят (ЛП Актовегин). Основываясь на результатах непрямого сравнения, был проведен фармакоэкономический анализ посредством следующих методов: анализ минимизации затрат, анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности.

Результаты. Анализ эффективности показал, что изучаемые ЛП обладают равной эффективностью: разность средних ЛП Актовегин — 0,2 (ДИ min 0,18; max 0,22), ЛП Мексидол составил 0,2 (доверительный интервал — ДИ — min 0,25; max 0,65), ЛП Цитофлавин — 0,61 (ДИ min 0,23; max 0,99). Анализ минимизации затрат показал, что стоимость курса терапии одного пациента ЛП Мексидол сопровождается наименьшими затратами, при этом экономия наблюдается при оценивании как суммарных затрат, так и отдельных составляющих: раствор для инъекций и таблетированные формы. Экономия по сравнению с ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин составляет 231 руб. и 12 872 руб. соответственно. На сэкономленные только от одного курса средства возможно дополнительно пролечить еще 5 пациентов с ИИ ЛП Мексидол. Причем пероральная терапия ЛП Мексидол экономнее на 164 руб. и 3481 руб. терапии аналогичными лекарственными формами ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин, что является преимуществом для населения при лечении на амбулаторном этапе. Анализ влияния на бюджет показал, что суммарные затраты при текущем распределении пациентов по схемам лечения составляют 1,99 млрд руб. При увеличении доли пациентов, получающих ЛП Мексидол, на 10% суммарные затраты составят 1,75 млрд руб., что на 240 млн руб. меньше текущих. На сэкономленные средства можно дополнительно пролечить 85 тыс. пациентов с ИИ. Двухфакторный анализ чувствительности показал, что результат анализа минимизации затрат и влияния на бюджет остается устойчивым при изменении количества пациентов и стоимости 1 мг ЛП Мексидол на величину от -10% до +10%.

Заключение. В ходе проведенного непрямого сравнения было установлено, что ЛП Мексидол, ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин равны по эффективности. Однако ЛП Мексидол обладает преимуществом с точки зрения анализа минимизации затрат: сэкономленных от одного курса альтернативами средств достаточно, чтобы пролечить 5 пациентов с ИИ ЛП Мексидол. При рассмотрении последствий от увеличения доли пациентов, получающих ЛП Мексидол, также были получены данные, свидетельствующие об экономии средств, что позволяет считать терапию ЛП Мексидол бюджетосохраняющей при лечении ИИ легкой степени на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: фармакоэкономика, не прямое сравнение, анализ минимизации затрат, анализ «влияния на бюджет», нейропротекторы, ишемический инсульт.

Сведения об авторах:

Ягудина Р.И. — e-mail: yagudina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Куликов А.Ю. — e-mail: 7677041@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7025-1185>

Крылов В.А. — e-mail: v_a_krylov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>

Соловьева Э.Ю. — e-mail: ellisolovieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Федин А.И. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>

Как цитировать:

Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А., Соловьева Э.Ю., Федин А.И. Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):74-82. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907174>

Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke

© R.I. YAGUDINA¹, A.YU. KULIKOV¹, V.A. KRYLOV¹, E.YU. SOLOVIEVA², A.I. FEDIN²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To perform a pharmacoeconomic analysis of the most frequently prescribed neuroprotective medicines for treating patients with mild ischemic stroke in the acute and early rehabilitation periods in the Russian Federation.

Material and methods. Three medical technologies were compared: ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol), inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid (cytoflavin) and a deproteinized hemoderivate of the blood of calves (actovegin). Cost minimization analysis, budget impact analysis and sensitivity analysis were performed based on the indirect comparison results.

Results. Efficacy analysis shows that mentioned above medicines have the same efficacy: mean difference mexidol is 0,2 (CI min 0,25; max 0,65), cytoflavin — 0,61 (CI min 0,23; max 0,99), actovegin 0,2 (CI min 0,18; max 0,22). The cost minimization analysis for the Russian Federation shows that mexidol therapy is associated with the lowest costs, while savings are observed both in the evaluation of total costs and separate components: intravenous ampoules and tablet forms. The savings in comparison with cytoflavin and actovegin are 231 RUB and 12,872 RUB, respectively. These savings will be enough to treat five patients with ischemic stroke (IS) with mexidol. Moreover, oral mexidol therapy is cheaper than the same dosage forms of cytoflavin and actovegin by 481 RUB and 3,164 RUB, respectively. This is an advantage for the treatment of population at the outpatient stage. Budget impact analysis has shown that the budget for the medicines for treating IS at the current distribution between treatment regimens, is estimated at 1.99 BN RUB. The increase in the proportion of patients receiving mexidol by 10% reduces total costs to 1.75 BN RUB, which is 240 M RUB less than current costs. With these savings 85 thousand patients with IS could be treated. The sensitivity analysis reveals that the result of the cost minimization analysis and the budget impact analysis remain stable when both the amount of the population and the cost of 1 mg of mexidol vary from –10% to + 10%.

Conclusions. Mexidol has the same efficacy as alternatives. However mexidol is superior to cytoflavin and actovegin in terms of cost minimization analysis. The savings from one course of alternatives will cover costs of treatment of five patients with IS using mexidol. The increase in the proportion of patients receiving mexidol is associated with savings, which allows us to consider mexidol therapy of mild IS as budget-saving in the Russian Federation.

Keywords: *pharmacoeconomics, indirect comparison, cost minimization analysis, budget impact analysis, neuroprotectors, ischemic stroke.*

Information about the authors:

Yagudina R.I. — e-mail: yagudina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Kulikov A.Y. — e-mail: 7677041@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7025-1185>

Krylov V.A. — e-mail: v_a_krylov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>

Solovieva E.Y. — e-mail: ellasolovieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Fedin A.I. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>

To cite this article:

Yagudina RI, Kulikov AY, Krylov VA, Solovieva EY, Fedin AI. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):74-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907174>

Болезни системы кровообращения мозга являются проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости, глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. В России сердечно-сосудистая смертность среди мужчин в возрасте 35—74 лет в 5 раз выше по сравнению с США и в 9 раз выше, чем аналогичный показатель во Франции и Австралии, где она минимальная. Среди женщин в Российской Федерации она выше по сравнению с США, Австралией и Францией в 4, 9 и 10 раз соответственно [1].

Доля острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности в нашей стране составляет 21,4%, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца. Среди лиц с заболеваниями нервной системы пациенты с нарушением мозгового кровообращения составляют 15—24,6% [1].

В РФ с 2007 г. реализуется федеральная программа по борьбе с инсультом, на проведение которой были выделены значительные государственные средства. Программа выстроена таким образом, чтобы врачи могли влиять на снижение смертности от инсульта и через снижение заболеваемости, и через снижение летальности. Изменилась структура смертности населения — во многих регионах инсульт по статистике причин смертности сместился на третье место. Снизилась летальность от инсульта, особенно в сельской местности, и наметилась тенденция к снижению заболеваемости инсультом. Также наблюдается тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей повторного инсульта [2].

Несмотря на наметившиеся позитивные изменения, проблема и первичного, и повторного инсульта остается актуальной и требует усиления мероприятий, направлен-

ных на предотвращение повторного инсульта как в медицинском, так и в социальном аспекте.

Ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4 раза чаще геморрагического в отношении как первичных случаев, так и повторных инсультов [2].

Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. В РФ проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом $\frac{1}{3}$ из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной. Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости, смертности, а также инвалидизации среди выживших после инсульта пациентов, следует констатировать все еще огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания [3].

Расходы на лечение кардиоваскулярных заболеваний колоссальны. Суммарные затраты на лечение сердечно-сосудистых заболеваний в странах Евросоюза составляют 210 миллиардов евро в год, 53% из них приходится на прямые затраты [4]. В США на оказание медицинской помощи при инсультах приходится 4% всех расходов на здравоохранение, в Финляндии — 6,1% [5]. Согласно расчетам экспертов Американской ассоциации сердца и инсульта (AHA/ASA), к 2030 г. медицинские расходы на инсульт в США возрастут в 2,5 раза и достигнут 183,13 млрд долл. в год, а общие потери от инсульта увеличатся на 129% [6]. В России общий объем только прямых затрат на лечение больных с инсультом из расчета 450 тыс. новых случаев в год составляет 57,2 млрд руб. в год. Стоимость лечения одного больного с инсультом в России, включая стационарное лечение, реабилитацию и вторичную профилактику, составляет 127 тыс. руб. в год [2]. Поскольку терапия инсульта предусматривает лечение в стационаре и продолжение терапии на амбулаторном этапе, существенная доля затрат на лекарственную терапию нередко ложится на плечи населения.

Наряду с применением специализированных лечебных технологий в сосудистых центрах, согласно стандартам, всем пациентам проводится нейропротективная терапия с целью уменьшения последствий гипоперфузии при ИИ и перифокальных изменений при внутримозговых гематомах, реперфузионного повреждения при применении реканализирующих технологий и полиорганных нарушений.

В Клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ и транзиторными ишемическими атаками, разработанных совместно с Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом, Всероссийским обществом неврологов, Ассоциацией нейрохирургов России, Межрегиональной общественной организацией «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», а также Союзом реабилитологов России в 2015 г., нейропротекции уделяется особое внимание [7]. По механизму действия можно выделить первичную цитопротекцию, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикальных механизмов. Применение подобных препаратов наиболее целесообразно начинать с первых минут индукции ишемии и продолжать в течение первых 3 дней инсульта, особенно активно в первые 12 ч. Вторичная цитопротекция направлена на блокирование отдаленных последствий ишемии, таких как перекисное окисление липидов, иммунные воспалительные реакции, программированная клеточная гибель, или апоптоз. В то же время деление цитопротективной терапии на первичную и вто-

ричную носит довольно условный характер, поскольку многие препараты, относящиеся к вторичным нейропротекторам, зачастую воздействуют и на начальные этапы повреждения ткани мозга в условиях острой фокальной ишемии [1].

Хотя ряд фармакологических средств продемонстрировал обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, результатов высокого класса и уровня доказательности в клинических испытаниях нейропротекторов до сих пор получено не было, что объясняет отсутствие фармакологических нейропротективных средств в обновленных зарубежных клинических рекомендациях. Тем не менее ведущие эксперты признают, что неудачи нейропротективных средств в больших клинических испытаниях имеют объективные причины (позднее начало применения нейропротекторов, включение в исследование большого количества легких или слишком тяжелых случаев ОНМК, использование выборок с неадекватной рандомизацией и неравномерным распределением признаков) [7, 8]. В РФ имеется большой эмпирический опыт применения нейротропных препаратов при ИИ, для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована безопасность их применения [7, 8]. Ряд экспертов полагают, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее [7, 8]. Цитопротективная терапия может оказаться одним из приоритетных направлений терапии инсульта, особенно при противопоказаниях к проведению дифференцированного лечения. Раннее использование цитопротекторов возможно уже на догоспитальном этапе, до выяснения характера ОНМК [1].

Учитывая то обстоятельство, что в настоящих условиях нейропротективная терапия является в известном смысле эмпирической, важно соблюдать условия, при которых нейропротекция будет максимально безопасной и эффективной. Нейропротекция должна хорошо сочетаться с основной терапией, не влиять на эффективность применяемых средств базового и специфического лечения [7].

Не рекомендовано применять в остром периоде ИИ препараты, способствующие истощению нейронов или вызывающие синдром обкрадывания. К таким препаратам относятся ноотропы и сосудистые средства (пирацетам, эуфиллин, пентоксифиллин, ницерголин) [7].

Из группы препаратов, рекомендуемых стандартами РФ для лечения инсульта, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность [8].

Одновременно многообразии лекарственных средств, с одной стороны, и ограниченные финансовые возможности, с другой стороны, обуславливают необходимость изучения клинко-экономической эффективности препаратов, используемых в лечении пациентов с ИИ. Проведенный поиск фармакоэкономических исследований по применению нейропротекторов в лечении ОНМК показал обилие работ в данной нозологии, выполненных под руководством Е.И. Чукановой, С.К. Зырянова, А.Е. Чеберды, А.Н. Боголеповой, А.Ю. Куликова. В проведенных работах фармакоэкономический анализ строился на сравнении изучаемого лекарственного препарата с плацебо либо со стандартной терапией [9–13]. В рамках настоящего фармакоэкономического анализа была проведена экономическая оценка клинической эффективности нескольких ле-

карственных препаратов, применяемых в лечении ИИ, специально отобранных для исследования.

Материал и методы

Объектами изучения были выбраны три лекарственных препарата (ЛП), являющихся лидерами продаж за 2018 г. в натуральном выражении в госпитальном и розничном сегменте по данным DSM Group. Наиболее часто назначаемыми препаратами оказались: ЛП Мексидол, ЛП Актовегин и ЛП Цитофлавин. На начальном этапе фармакоэкономического анализа был проведен информационный поиск в открытых информационных источниках, таких как PubMed, Medlink, Cochrane Library, по ключевым словам: acute ischemic stroke, clinical trial, neuroprotectants, actovegin, mexidol, citoflavin. Также для обзора публикаций поиск проводили по базе данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru, свободных поисковых ресурсах, таких как Yandex, Google и т.д. В результате поиска данных прямых сравнительных исследований не было найдено. Было принято решение о проведении непрямого сравнения, на основании которого был проведен дальнейший фармакоэкономический анализ в соответствии с методическими рекомендациями по проведению не прямых сравнений, выпущенными ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России в 2017 г. [14].

На первом этапе были определены критерии включения и исключения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в не прямое сравнение.

Критериями включения были выбраны:

— Объекты исследования: пациенты с ИИ.

— Материал и методы: сравнение эффективности ЛП в сочетании со стандартной терапией против только стандартной терапии.

— Пациенты с исходно легкой степенью тяжести инсульта (среднее арифметическое (М) NIHSS <8 баллов).

— Проведение оценки состояния в ранний восстановительный период (1–6 мес после инсульта).

Критериями не включения являлись:

— РКИ, изучающие эффективность ЛП при лечении других подтипов инсульта.

— Возраст пациентов моложе 40 и старше 80 лет.

— Сравнение эффективности терапии одного ЛП с другим ЛП.

Обозначенным критериям соответствовали три исследования, по одному на каждый ЛП:

1. В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности ЛП Мексидол при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ (ЭПИКА) [15]. Пациенты были распределены на две группы методом простой рандомизации. Пациенты 1-й группы получали ЛП Мексидол: первые 10 дней по 500 мг/сут внутривенно с последующим переходом на пероральную форму по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки на протяжении 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ согласно стандарту оказания медицинской помощи при инсульте. Всего в исследование были включены 150 пациентов, по 75 в каждой группе. Продолжительность участия пациента в исследо-

вании составила не менее 67 дней и не более 71 дня. Оценку эффективности проводили по модифицированной шкале Рэнкина, шкале NIHSS, индексу Бартель, опроснику качества жизни EQ-5D. По результатам исследования в обеих группах отмечена положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. При тестировании по шкале NIHSS в обеих группах была выявлена положительная динамика.

2. В ходе сравнительного открытого исследования «Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта» было изучено влияние ЛП Цитофлавин в восстановительном периоде ИИ на нейропсихологический статус и содержание нейротрофинов в сыворотке крови [16]. Были рандомизированы методом конвертов на две группы 52 пациента. Основную группу составили 25 больных, которым наряду со стандартной терапией проводили следующее курсовое лечение ЛП Цитофлавин: внутривенно по 20 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на пероральную форму по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1 мес. Группу сравнения составили 27 пациентов, получавших стандартную терапию. Для оценки эффективности лечения проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее определение фактора роста нервов (NGF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также оценку по общепринятым опросникам: шкала NIHSS, индекс Бартель, шкала Бека, тест Спилбергера—Ханина, тест лобной дисфункции и краткая шкала оценки психического статуса. Анализ данных в динамике выявил, что после проведенного лечения у всех пациентов наступило улучшение состояния, более выраженное в группе пациентов, получивших ЛП Цитофлавин.

3. В 2017 г. были опубликованы результаты 12-месячного международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARTEMIDA, в котором оценивали эффективность и безопасность ЛП Актовегин для лечения постинсультных когнитивных нарушений [17]. В исследовании приняли участие 503 пациента, которые были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали ЛП Актовегин: внутривенно 0,9% хлорида натрия (NaCl), 2000 мг/250 мл, до 20 инфузий ежедневно, затем 1200 мг/день перорально (ежедневно 2 таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение 6 мес. Вторая группа получала плацебо в течение 6 мес, кроме этого, все пациенты получали лечение в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи при инсульте. По завершении этого периода терапия ЛП Актовегин и плацебо была прекращена, и в течение следующих 6 мес продолжался период наблюдения. Эффективность лечения определяли по шкале ADAS-Cog+, оценивающей изменение когнитивного функционирования, Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале депрессии Бека, шкале NIHSS, индексу Бартель, шкале качества жизни EQ-5D. Исходные значения по индексу Бартель, шкале депрессии Бека и опроснику качества жизни не были оценены. В результате исследования ЛП Актовегин показал преимущество в сравнении с плацебо после 6 мес терапии (табл. 1).

Для доказательства того факта, что на основании включенных РКИ можно построить сеть доказательств непрямого сравнения, необходимо обосновать возможность транзитивности групп пациентов [18]. В первую очередь это объясняется тем, что включенные в не прямое сравнение

Таблица 1. Характеристика РКИ, включенных в не прямое сравнение

Table 1. Characteristics of RCT included in the indirect comparison

Показатель	ЛП Актовегин [17]	ЛП Мексидол [15]	ЛП Цитофлавин [16]
Число пациентов	503	151	52
Мужчины, %	47	41,3	44,2
Возраст пациентов, годы	70	63,9	52–74
Продолжительность исследования, дни	365	70	60
Длительность инфузионной терапии, дни	20	10	10
Назначение препарата	Внутривенно 2000 мг/250 мл NaCl ≤20 дней, затем по 2 таблетки 3 раза в день в течение 6 мес	Внутривенно по 500 мг/сут в течение 10 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 мес	Внутривенно по 20 мл/сут в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 1 мес

Таблица 2. Динамика среднего балла по шкале NIHSS

Table 2. Dynamics of the average score on the NIHSS scale

Группа	Средний балл на момент поступления по шкале NIHSS	Средний балл в ранний восстановительный период по шкале NIHSS	Изменение состояния после терапии, балл	Разность средних, балл
Актовегин + стандартная терапия [17]	5,3	2,4	2,9	0,2
Стандартная терапия [17]	5,6	2,9	2,7	
Мексидол + стандартная терапия [15]	6,9	1,7	5,2	0,2
Стандартная терапия [15]	7,2	2,2	5	
Цитофлавин + стандартная терапия [16]	6,7	5,42	1,3	0,61
Стандартная терапия [16]	6,32	5,65	0,67	

клинические исследования являются рандомизированными, что свидетельствует о низкой вероятности систематической ошибки отбора пациентов. У всех пациентов на момент начала терапии была определена легкая степень тяжести инсульта. Более того, как следует из **табл. 1**, во всех отобранных исследованиях изучаемый ЛП сравнивали с общим контролем — стандартной терапией. Помимо общего контроля, во всех исследованиях подобная схема лечения: пациенты получали ЛП внутривенно в острый период инсульта, затем продолжали лечение пероральной формой того же препарата в раннем восстановительном периоде после выписки из стационара. Изучаемые ЛП имеют прямое показание к назначению при ИИ. Перечисленные выше аргументы позволяют сделать допущение, что все группы пациентов могли бы рассматриваться в рамках одного РКИ, а значит, анализируемые РКИ могут быть включены для построения сети доказательств непрямого сравнения.

Для оценки эффективности лечения пациентов был выбран временной диапазон — ранний восстановительный период. Общим критерием эффективности, на основании которого была проведена оценка во всех РКИ в ранний восстановительный период, оказалась шкала NIHSS. Шкала создает целостное представление о степени тяжести инсульта и позволяет использовать ее основным и единственным критерием эффективности в проводимом не прямом сравнении.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности

В настоящем исследовании анализ эффективности представляет собой результат непрямого сравнения 3 РКИ, включенных в одну сеть доказательств. В данном исследовании мерой эффекта выбран балл по шкале NIHSS, т.е.

сравнение по исходам, основанное на непрерывных данных. При проведении такого сравнения мерой исхода является разность средних и ее ДИ. Для каждого исследования, включенного в сеть непрямого сравнения, была рассчитана отдельно разность средних. Значение разности средних определено как дельта между изменением состояния после терапии двух групп: пациентов, получавших ЛП в сочетании со стандартной терапией, и пациентов, получавших только стандартную терапию. В свою очередь изменение состояния после терапии было получено путем вычитания из среднего балла на момент поступления среднего балла в раннем восстановительном периоде в каждой группе пациентов. Динамика среднего балла со дня поступления до проведения оценки состояния по 3 исследованиям представлена в **табл. 2**.

ДИ для разности средних был рассчитан по формуле:

$$ДИ = [DMD - 1,96Dm; DMD + 1,96Dm],$$

где DMD — разность средних (англ. — mean difference), Dm — стандартная ошибка среднего для разности средних.

В тексте публикаций не было приведено данных о стандартной ошибке среднего для разности средних, поэтому дополнительные расчеты среднеквадратичного отклонения (СКО) и стандартной ошибки среднего для разности средних были рассчитаны по формуле:

$$\Delta СКО = \sqrt{\frac{n_1 - 1 \cdot СКО_1 + (n_2 - 1) \cdot СКО_2}{n_1 + n_2}},$$

$$\Delta m = \Delta СКО \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}},$$

где Δm — стандартная ошибка среднего для разности средних; $СКО_1$ и $СКО_2$ — среднеквадратическое отклонение в сравниваемых группах; m_1 и m_2 — стандартная ошибка среднего в сравниваемых группах; n_1 и n_2 — число пациентов в сравниваемых группах.

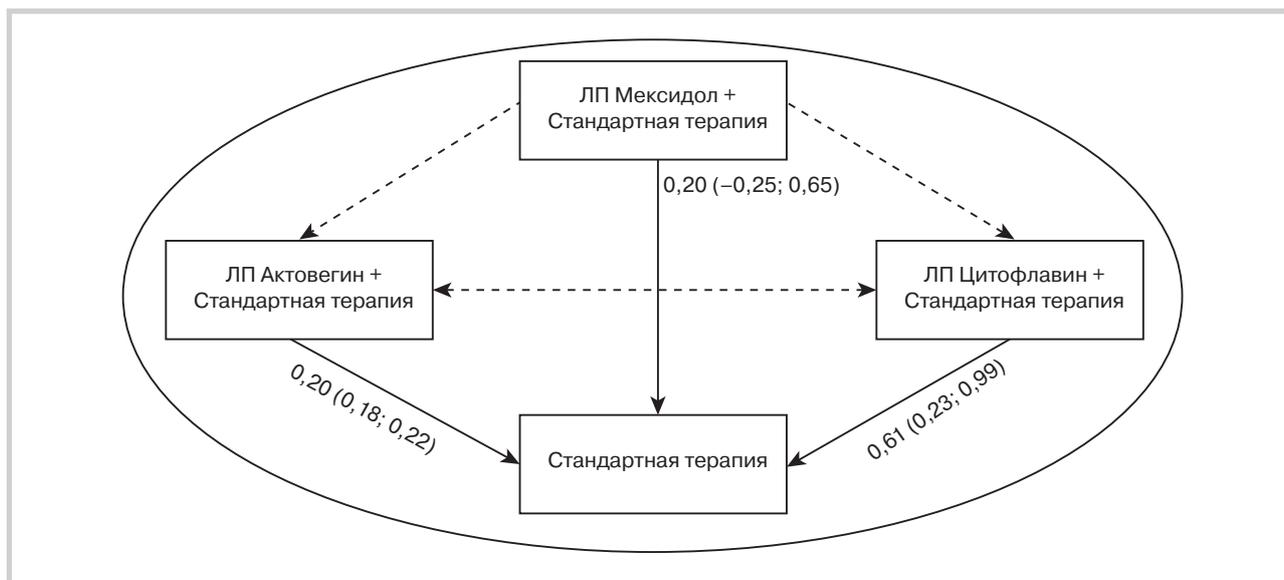


Рис. 1. Разность средних и ее ДИ изучаемых ЛП.

Fig. 1. The difference between the mean and its CI of the studied medicines.

Таблица 3. Стоимость курса терапии в Российской Федерации

Table 3. The cost of therapy in the Russian Federation

ЛП	Лекарственная форма	Суточная дозировка (мг, мл, таблетки)	Длительность терапии, дни	Стоимость 1 мг (мл, таблетки), руб.	Стоимость терапии, руб.	Стоимость курса терапии, руб.
Мексидол	Ампулы	500	10	0,43	2170	2831
	Таблетки	375	25	0,07	662	
Цитофлавин	Ампулы	20	10	11,18	2236	3062
	Таблетки	4	25	8,26	826	
Актовегин	Ампулы	2000	10	0,58	11 560	15 703
	Таблетки	1200	25	0,14	4143	

Таким образом, был найден ДИ для каждого значения разности средних (рис. 1).

Для непрямого сравнения использовали программное обеспечение Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения «Indirect treatment comparison (ITC)» [19]. Поскольку мерой исхода была выбрана разность средних, ДИ которой в 3 парных сравнениях содержал ноль, сделан вывод об отсутствии статистически значимой разницы изучаемых медицинских технологий. Таким образом, в результате проведения непрямого сравнения было доказано, что изучаемые ЛП обладают одинаковой эффективностью.

Анализ минимизации затрат

Анализ «минимизации затрат» (СМА) представляет собой частный случай фармакоэкономического анализа, используемый при соблюдении условия идентичности значений показателей эффективности изучаемых ЛП [20]. Математически результат анализа «минимизации затрат» выражается разностью совокупных затрат двух ЛП и рассчитывается по формуле:

$$СМА = Cost(1) - Cost(2),$$

где СМА — результат анализа «минимизации затрат», руб.; Cost(1), Cost(2) — соответственно затраты на анализируемый и стандартный ЛП, руб.

Результаты СМА интерпретируются следующим образом: доминантным с позиции проводимого анализа является ЛП, на который затраты ниже. Как следует из формулы, для проведения СМА необходимо рассчитать затраты на терапию изучаемых ЛП отдельно. Суточная дозировка для каждой лекарственной формы была взята из РКИ. Расчет прямых затрат на лекарственную терапию проводили на один и тот же период: 10 дней внутривенного введения ЛП с последующим приемом в течение 25 дней таблеток. Источником цен для изучаемых препаратов являлись розничные цены российского национального фармацевтического дистрибьютора «Катрен» arteka.ru по состоянию на 11.03.19. В табл. 3 приведены затраты на фармакотерапию для каждого исследования.

Стоимость одного курса лекарственной терапии ЛП Мексидол минимальна. Экономия на ЛП Мексидол наблюдается при оценивании как суммарных затрат, так и отдельных составляющих. Парентеральная терапия ЛП Мексидол экономнее на 66 и 9390 руб. терапии ЛП Цитофла-

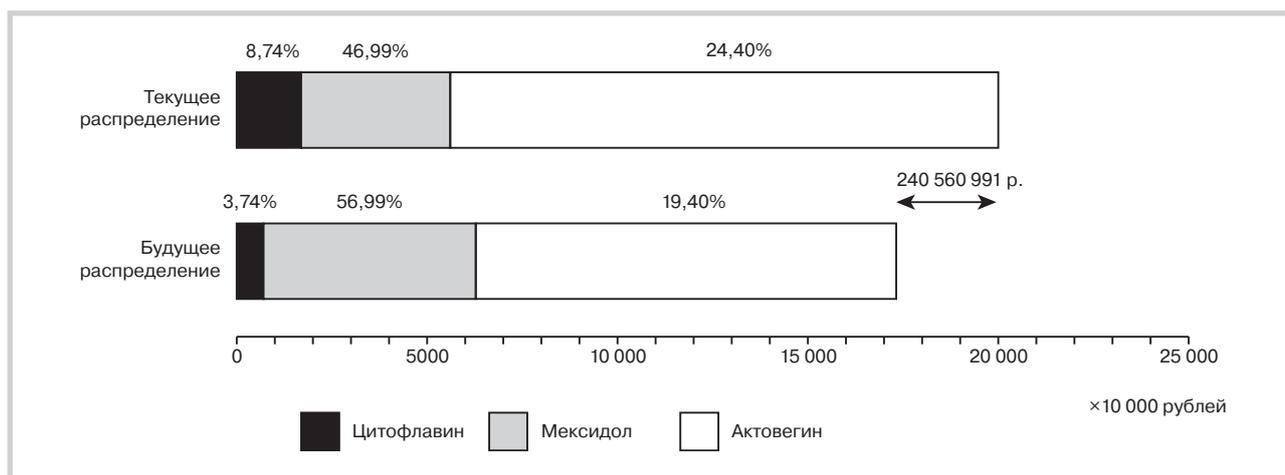


Рис. 2. Результат анализа влияния на бюджет здравоохранения РФ.

Fig. 2. The result of the budget impact analysis in the Russian Federation.

Таблица 4. Текущее и будущее распределение ЛП на рынке и общие затраты

Table 4. Current and future distribution of medicines in the market and total costs

Сценарии	Сравниваемые нейропротекторы	Доля изучаемых нейропротекторов на рынке, %	Затраты на терапию, руб.	Общие затраты, руб.
Текущее распределение	Актовегин	24,40	1 406 942 688	1 993 749 308
	Мексидол	46,99	488 536 708	
	Цитофлавин	8,74	98 269 912	
Будущее распределение	Актовегин	19,40	1 118 634 760	1 753 188 996
	Мексидол	56,99	592 502 808	
	Цитофлавин	3,74	42 051 427	

вин и ЛП Актовегин соответственно, а пероральная терапия ЛП Мексидол — на 164 и 3481 руб. соответственно. Экономия средств по сравнению с ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин в общем составляет 231 и 12 872 руб. соответственно. На сэкономленные только от одного курса средства возможно дополнительно пролечить еще 5 пациентов с ИИ ЛП Мексидол.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ влияния на бюджет позволяет оценить последствия от внедрения в клиническую практику медицинской технологии в денежном выражении. В настоящем исследовании анализ проводили с позиции системы здравоохранения для лечения ИИ по двум сценариям — текущее и будущее распределение средств. Данные сценарии предусматривают возможность регулировать долю пациентов на той или иной схеме терапии, а также в модели задать число больных. Информация о численности населения получена из последнего годового отчета Росстата [21]. На основании данных о распространенности ИИ было установлено, что заболеваемость составляет 2,5 на 1000 человек в год [7]. Таким образом, было получено число пациентов, переносящих ИИ в год, — 367 201 пациент. Временной горизонт анализа влияния на бюджет составил 1 год. При проведении анализа учитывали только затраты на фармакотерапию. Информация, предоставленная компанией DSM Group, служила источником текущего распределения долей ЛП на рынке. Базовый сценарий включал 3 схемы

терапии и отражал текущую ситуацию на рынке. В новом сценарии была смоделирована ситуация увеличения доли ЛП Мексидол на 10% и уменьшения долей альтернатив на 5%. В результате сравнения 3 альтернатив стало возможным определить, применение какого ЛП сопровождается наименьшими затратами. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Анализ «влияния на бюджет» показал, что суммарные затраты при текущем распределении пациентов по схемам лечения составляют 1,99 млрд руб. При увеличении доли пациентов, получающих ЛП Мексидол, на 10% суммарные затраты составят 1,75 млрд руб. На сэкономленные средства можно дополнительно пролечить 85 тыс. пациентов с ИИ ЛП Мексидол. Несмотря на то что увеличение доли пациентов, получающих ЛП Мексидол, на 10% приводит к увеличению затрат на терапию на 104 млн руб., общие затраты при таком распределении будут на 240 млн меньше текущих.

Анализ чувствительности

В рамках данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ чувствительности с целью определить степень устойчивости полученных результатов при изменении исходных параметров. Двухфакторный анализ чувствительности проводили по числу пациентов, включенных в модель, и стоимости 1 мг ЛП Мексидол, изменяя исходные значения на величину от -10% до +10% и оценивая то, как скажется изменения на результате СМА и

анализе «влияния на бюджет». В ходе проведения анализа чувствительности было установлено, что результат СМА и анализа влияния на бюджет остается устойчивым.

Вывод

Авторами была проведена фармакоэкономическая оценка эффективности лечения ишемического инсульта на основании анализа эффективности, СМА, анализа влияния на бюджет и анализа чувствительности. Проанализированы три схемы терапии: ЛП Мексидол, ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин.

В результате проведения непрямого сравнения было доказано, что изучаемые ЛП обладают равной эффективностью: разность средних ЛП Мексидол составила 0,2 (ДИ min 0,25; max 0,65), ЛП Актовегин 0,2 (ДИ min 0,18; max 0,22), ЛП Цитофлавин 0,61 (ДИ min 0,23; max 0,99).

СМА показал, что стоимость курса терапии одного пациента ЛП Мексидол сопровождается наименьшими затратами, при этом экономия наблюдается при оценивании как суммарных затрат, так и отдельных составляющих: ампулы для внутривенного введения и таблетированные формы. Экономия по сравнению с ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин составляет 231 и 12 872 руб. соответственно. На сэкономленные только от одного курса средства возможно дополнительно пролечить еще 5 пациентов с ИИ ЛП Мексидол.

Причем пероральная терапия ЛП Мексидол экономнее на 164 и 3481 руб. терапии аналогичными лекарственными формами ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин, что является преимуществом для населения при лечении на амбулаторном этапе.

Анализ влияния на бюджет показал, что суммарные затраты при текущем распределении пациентов по схемам лечения составляют 1,99 млрд руб. При увеличении доли пациентов, получающих ЛП Мексидол, на 10% суммарные затраты составят 1,75 млрд руб., что на 240 млн руб. меньше текущих. На сэкономленные средства можно дополнительно пролечить 85 тыс. пациентов с ИИ.

В ходе проведения анализа чувствительности было установлено, что результат СМА и анализа «влияния на бюджет» остается устойчивым при изменении стоимости 1 мг ЛП Мексидол на величину от -10% до +10%.

По результатам фармакоэкономического анализа ЛП Мексидол равен по эффективности ЛП Цитофлавин и ЛП Актовегин, при этом доминирует с позиции СМА и приводит к экономии денежных средств при лечении пациентов с легкой степенью ИИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Инсульт. Руководство для врачей*: Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018.
Insult'. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. 2-e izd., dop. i pererab. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. (In Russ.).
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009—2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8-11. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Chugunova SA. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (On the basis of territorial and population registry 2009—2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8-11. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.9.8-11
3. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: Руководство для врачей*. Под ред. Пирадова М.А., Танашиан М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. Piradov MA, Tanashian MM, Maksimova MYu. ed. *Stroke: modern technologies of diagnostic and treatment: A guide for doctors*. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
4. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
5. Evers SMAA, Ament AJHA, Blaauw G. Economic Evaluation in Stroke Research. *Stroke*. 2000;31(5):1046-1053. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1046>
6. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American heart association and American stroke association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-2375. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e31829734f2>
7. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.02.15. www.rosminzdrav.ru, раздел Федеральная электронная медицинская библиотека, Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2015. http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001426066S/HTML/, 20.06.2019 (In Russ.).
8. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2017;117(8):75-80. Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuro-protective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (Special issues)*. 2017;117(8):75-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
9. Чуканова Е.И. Сравнительный анализ эффективности церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты. *Трудный пациент*. 2011;1. Chukanova EI. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti tserebrolizina pri lechenii patsientov s khronicheskoi ishemiei mozga. Farmakoeconomicheskie aspekty. *Trudnyi Patsient*. 2011;1. (In Russ.).
10. Зырянов С.К., Стаховская Л.В., Гильдеева Г.Н., Мешкова К.С. Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012;3(39). Zyryanov SK, Stakhovskaya LV, Gildeeva GN, Meshkova KS. Pharmacoeconomic analysis of cortexin in patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and early recovery period in specialized vascular centers. *Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2012;3(39). (In Russ.).
11. Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения препарата Целлекс при лечении ишемического инсульта. *Качественная клиническая практика*. 2018;1:25-34. Cheberda AE, Belousov DYu. Pharmacoeconomic analysis of Cellex in the treatment of ischemic stroke. *Good Clinical Practice*. 2018;1:25-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10035>
12. Боголепова А.Н., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэкономическая эффективность нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом. *Клиницист*. 2017;11(1):86-92. Bogolepova AN, Belousov DYu, Cheberda AE. Pharmacoeconomic effectiveness of naftidrofuryl in patients with ischemic stroke. *The Clinician*. 2017;11(1):86-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-86-92>
13. Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2013;6:3.

- Kulikov AYu, Zinchuk IYu. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective drugs in the treatment of acute cerebrovascular disease. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2013;6:3. (In Russ.).
14. Омеляновский В.В. Методические рекомендации по проведению не-прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России 2017 г. Omelianovskii VV. Methodical recommendations on conducting indirect comparisons of drugs Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation 2017. (In Russ.).
 15. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Шепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуски)*. 2017;117(3):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shchepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova (Special issues)*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 16. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Филимонова Т.А., Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(8):36-39. Karakulova YuV, Selyanina NV, Zhelnin AV, Filimonova TA, Cepilov SV. Effect of antioxidant therapy on neurotrophins and processes of rehabilitation after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(8):36-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>
 17. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin). *Stroke*. 2017;48(5):1262-1270. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.014321>
 18. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri J. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in Health*. 2011;14(4):417-428. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.002>
 19. Программное обеспечение Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения «Indirect treatment comparison (ITC)». *Programmnoe obespechenie Kanadskogo agentstva po lekarstvennym sredstvam i tekhnologiyam zdravookhraneniya «Indirect treatment comparison (ITC)»*. www.cadth.ca/resources/itc-user-guide/download-software-win-xp
 20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. *Фармакоэкономика*. Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс; 2017. Yagudina RI, Kulikov AYu, Serpik VG. *Farmakoekonomika*. Uchebnoe posobie. Rostov-on-Don: Feniks; 2017. (In Russ.).
 21. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 01.01.18». Данные Федеральной службы государственной статистики. *Byulleten' «Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 01.01.18»*. Dannye Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. (In Russ.).

Поступила 16.05.19

Received 16.05.19

Принята к печати 25.06.19

Accepted 25.06.19