



Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Вклад авторов: Романова И.С. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных; Кожанова И.Н. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ данных; Чак Т.А. – сбор и интерпретация данных, подготовка статьи; Семёнов А.В. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Финансирование: авторы заявляют, что статья подготовлена на основании результатов научно-исследовательской работы «Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь», финансирование которой осуществлялось Представительством общества с ограниченной ответственностью «EVER Neuro Pharma GmbH» в Республике Беларусь.

Подана: 14.04.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: tatyachak@mail.ru

Резюме

Введение. Проблема острого нарушения мозгового кровообращения в связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость.

Цель. Оценка на основе фармакоэкономического анализа экономической целесообразности применения лекарственного препарата Церебролизин® в лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Фармакоэкономическое исследование проведено с использованием анализа «минимизации затрат», анализа «стоимость болезни» и анализа «затраты – эффективность» с включением в расчеты прямых и непрямых медицинских затрат.

Результаты. Построена модель ведения пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (инсультом), которая включает 4 сценария: для нетрудоспособных пациентов сценарий с проведением стандартной терапии инсульта и сценарий с добавлением к стандартной терапии лекарственного препарата Церебролизин®; а также два аналогичных сценария для трудоспособных пациентов с инсультом. Горизонт исследования составил 1 год. Считалось, что через 90 дней с момента начала инсульта состояние пациентов оставалось стабильным до конца изучаемого периода. После 120 дней болезни согласно состоянию, оцененному по модифицированной шкале Рэнкина, пациентам с баллами от 2 до 5 устанавливалась

инвалидность и начислялись выплаты согласно группе инвалидности. Также учитывалась вероятность наступления повторного инсульта.

Заключение. С позиции системы здравоохранения Республики Беларусь определена экономическая позиция лекарственного препарата Церебролизин® у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, церебролизин, нейтропротекция, фармакоэкономическое исследование, анализ «минимизации затрат», анализ «стоимость болезни», анализ «затраты – эффективность»

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semenov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Assessment of the Use of the Drug Cerebrolysin® in the Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Authors' contribution: Romanova I. – significant contribution to the conception and design of the study, collection and interpretation of data; Kozhanova I. – significant contribution to the conception and design of the study, data analysis; Chak T. – data collection and interpretation, article preparation; Semenov A. – final approval of the article version for publication.

Funding: the authors declare that the article was prepared based on the results of the research work "Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Cerebrolysin® in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident of the ischemic type in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus", which was financed by the Representative Office of the Limited Liability Company "EVER Neuro Pharma GmbH" in the Republic of Belarus.

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: tatyanchak@mail.ru

Abstract

Introduction. The problem of cerebral ischemic stroke remains of extreme medical and social importance due to its significant frequency of development, high percentage of disability and mortality.

Purpose. To evaluate the economic feasibility of using the drug Cerebrolysin® in the treatment of patients with acute ischemic stroke in the healthcare system of the Republic of Belarus based on a pharmacoeconomic analysis.

Materials and methods. The pharmacoeconomic study was conducted using the analysis of "cost minimization", the analysis of "cost of disease" and the analysis of "cost-effectiveness" with the inclusion of direct and indirect medical costs in the calculations.

Results. A model of management of a patient with an acute ischemic stroke is constructed. The model includes 4 scenarios: for disabled patients, a scenario with standard stroke therapy and a scenario with the addition of the drug Cerebrolysin® to standard therapy; as well as two similar scenarios for able-bodied stroke patients. The research horizon was 1 year. It was assumed that 90 days after the onset of stroke, the patients' condition remained stable until the end of the study period. After 120 days of illness, according to the condition assessed on the modified Rankin scale, patients with scores from 2 to 5 were

diagnosed with disability and payments were accrued according to the disability group. The likelihood of a recurrent stroke was also taken into account.

Conclusion. From the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus, the economic position of the drug Cerebrolysin® in patients with acute ischemic stroke has been determined.

Keywords: acute cerebrovascular accident, stroke, cerebrolysin, neuroprotection, pharmacoeconomic research, cost minimization analysis, disease cost analysis, cost-effectiveness analysis

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость. В большинстве стран инсульт занимает 2–3-е место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения [1].

По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, опубликованного в 2019 г., каждый четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта [2].

Ранние неврологические улучшения после ОНМК могут иметь влияние на успешное долгосрочное функциональное восстановление [3]. «Золотым стандартом» лечения ОНМК в настоящее время является немедленный тромболизис, однако не теряют актуальности последующие нейропротективные методы лечения.

При ОНМК понятие «нейропротекция» включает подавление патологических молекулярных изменений, приводящих к притоку ионов кальция, активации реакции свободных радикалов и некроза клеток. Знание патофизиологии ОНМК стимулировало разработку значительного числа потенциально нейропротективных веществ.

Перспективным должен стать тот лекарственный препарат, который в состоянии оказывать воздействие на разные патофизиологические пути развития повреждения ткани мозга при инсульте. Одним из перспективных мультимодальных препаратов, используемых для лечения неврологических последствий ОНМК, является церебролизин, который используется уже более полувека и за это время имеет ряд успешных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов.

Церебролизин – это смесь пептидов низкой молекулярной массы (80%) и свободных аминокислот (20%), полученных из мозговой ткани свиньи, с нейропротективными и нейротрофическими свойствами [4]. Механизм действия фармакологических мультимодальных агентов, таких как церебролизин, не ограничивается только нейропротекцией, поскольку его основная способность заключается в модуляции посттравматического эндогенного восстановления мозга [3]. Было показано, что церебролизин обладает нейропротективными свойствами и эффективен против эксайтотоксичности, ингибируя образование свободных радикалов, активацию микроглии и кальпаина, ответственных за нейровоспаление и апоптоз. Кроме того, церебролизин проявляет нейротрофическую активность, способствует прорастанию нейронов, улучшает выживаемость клеток и стимулирует нейрогенез [5]. После значительного успеха по уменьшению объема инфаркта и улучшению функционального

восстановления в доклинических исследованиях было открыто широкое окно возможностей для клинических исследований.

В 2017 г. был опубликован метаанализ, который объединяет результаты двух идентичных исследований инсульта (CARS-1 и CARS-2), оценивающих эффективность церебролизина в восстановлении моторики во время ранней реабилитации [6]. Оба исследования имели проспективный рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн. Лечение включало парентеральное введение 30 мл церебролизина один раз в день в течение 3 недель в первые 24–72 ч. после начала инсульта. Церебролизин оказал благоприятное влияние на двигательную функцию и неврологический статус у пациентов, находящихся на ранней реабилитации после ОНМК. Аспекты безопасности были сопоставимы с плацебо и показывали благоприятное соотношение польза/риск [6].

В 2018 г. был опубликован метаанализ Bornstein et al. (2018) [7], который объединил результаты девяти исследований по ОНМК, оценивающих эффективность препарата церебролизин в отношении общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде. Все включенные исследования были проспективными рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми по дизайну. Примечательно, что все пациенты получали высокую дозу церебролизина (30–50 мл) в течение 10–21 дня, лечение было начато в раннем периоде в течение 72 ч. после развития ишемического инсульта (ИИ). Метаанализ показал, что аспекты безопасности церебролизина были сопоставимы с плацебо. Данный метаанализ подтвердил предыдущие доказательства того, что церебролизин оказывает благоприятное воздействие на ранние глобальные неврологические дефициты у пациентов с ОНМК [3].

В то время как ранние эффекты препарата наблюдались у всех пациентов независимо от тяжести инсульта, оценка исхода на 90-й день показывает, что у пациентов с более тяжелым инсультом, как правило, польза от терапии была больше. Показано, что клиническая польза церебролизина начинает проявляться очень рано (с наиболее выраженными различиями с плацебо с 5-го по 30-й день) [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка на основе фармакоэкономического анализа целесообразности применения лекарственного препарата (ЛП) Церебролизин® в лечении пациентов с ОНМК по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинической эффективности и безопасности ЛП Церебролизин®, а также препаратов сравнения в терапии взрослых пациентов с ОНМК по ишемическому типу в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь проводился библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием необходимых ключевых слов (ОНМК, инфаркт мозга, ишемический инсульт, церебролизин, нейропротективная терапия). Проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске.

Также проводился поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency.

Проведен анализ нормативных документов, регламентирующих фармакотерапию пациентов с ОНМК, актуальных на момент проведения фармакоэкономического исследования: клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 января 2018 г. № 8 [8]; Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) на 2024 г.; Перечень основных лекарственных средств (приложение к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 (в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03 июня 2024 г. № 96)), Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» для взрослых и детей, Российская Федерация, 2024 [8].

Таким образом, с учетом данных РФЛС, Общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), международных и национальных рекомендаций при проведении анализа «минимизации затрат» в качестве ЛП сравнения с церебролизином использовались следующие ЛП: винпоцетин, депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин), холина альфосцерат, метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин), глицин, комплекс водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколин.

Расчеты были проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа – анализа «стоимость болезни» и «затраты – эффективность». При проведении анализа «стоимость болезни» учитывались прямые и непрямые затраты на ведение пациентов. Показатели непрямых затрат рассчитывались для пациентов трудоспособного возраста. Непрямые затраты складывались из затрат от потери валового внутреннего продукта (ВВП) в результате временной нетрудоспособности и затрат на выплату пособий по временной нетрудоспособности, а также с учетом выплаты пенсий по инвалидности. Для определения потерь ВВП от временной нетрудоспособности был установлен подушевой ВВП.

После окончания дней временной нетрудоспособности для оценки непрямых затрат учитывались выплаты пенсии по инвалидности. Начисление пенсий по инвалидности людям со стажем в Республике Беларусь происходит исходя из скорректированного среднемесячного заработка: I группа – 75%; II группа – 65%; III группа – 40%.

При выполнении исследования учитывались стоимостные характеристики ЛП по данным открытых интернет-источников www.tabletka.by. При проведении анализа чувствительности учитывалась цена производителя ЛП Церебролизин® 20 мл в ампуле – 45,5 евро (161,62 бел. руб. за упаковку).

На первом этапе исследования проведено сравнение стоимости 1 курса лечения нейтропротекторными ЛП пациента с ОНМК по ишемическому типу. В данном анализе курсовая стоимость ЛП Церебролизин® сравнивалась с курсовой стоимостью применения винпоцетина, депротеинизированного гемодеривата крови телят (актовегин), холина альфосцерата, метилэтилпиридинола гидрохлорида (эмоксипин), глицина, комплекса водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколина. При выполнении анализа «минимизации затрат» использовались только прямые затраты на стоимость ЛП. При определении курса лечения руководствовались рекомендациями по режиму дозирования и способу применения, указанному

в ОХЛП. В случае отсутствия указания на длительность курса терапии был рассчитан курс терапии длительностью от 10 до 30 дней.

На втором этапе исследования был проведен анализ «стоимость болезни», при котором были включены прямые и непрямые затраты. Горизонт наблюдения – 1 год. Для расчета прямых затрат учитывались случаи госпитализации пациента с ОНМК, реабилитация, а также случаи повторного инсульта с последующей повторной госпитализацией. Непрямые затраты рассчитывались для трудоспособных пациентов и включали выплаты по временной нетрудоспособности в период 120 дней с момента наступления случая ОНМК, а затем выплаты пенсии по инвалидности в случае установления группы инвалидности в период до 1 года. Объем оказания медицинской помощи пациенту с ОНМК, госпитализированному в отделение реанимации или палату интенсивной терапии специализированного неврологического отделения, затем в неврологическое отделение на срок от 21–30 дней (с учетом курса церебролизина 21 день), определялся согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 января 2018 г. № 8.

На третьем этапе исследования при проведении анализа «затраты – эффективность» разработана модель (в модель включали 100 пациентов) ведения пациента с ОНМК и временным горизонтом наблюдения 1 год на основании РКК CARS [5], в котором пациенты получали церебролизин (30 мл/день) или плацебо (физиологический раствор) внутривенно один раз в день в течение 21 дня, начиная с 24–72 ч. после начала инсульта. Пациенты также участвовали в стандартизированной программе реабилитации в течение 21 дня, которая была начата в течение 72 ч. от момента возникновения инсульта. Первичной конечной точкой был балл ARAT (The Action Research Arm Test) на 90-й день.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с ишемическими супратенториальными инсультами (подтвержденными с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной терапии) с объемом $>4 \text{ см}^3$. Пациенты, включенные в исследование, не имели значительной прединсультной инвалидности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) до инсульта 0–1), не перенесли инсульт в течение предыдущих 3 месяцев и имели оценку по ARAT <50 (оценка в диапазоне от 0 (нет функции) до 57 (нет функциональных ограничений)) и оценку по шкале коммуникации Гудгласса и Каплана >2 (оценка в диапазоне от 0 (тяжелая афазия) до 5 (минимальная афазия)).

Критериями исключения являлись: прогрессирующий или нестабильный инсульт; существующее или активное тяжелое неврологическое или психиатрическое заболевание; история значительного злоупотребления алкоголем или наркотиками в течение предыдущих 3 лет; запущенные заболевания печени, почек, сердца или легких; неизлечимый медицинский диагноз с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года; существенное снижение бдительности на момент рандомизации; любое состояние, которое могло бы быть противопоказанием для введения церебролизина, включая аллергию; беременность или лактацию; или участие в другом терапевтическом исследовании инсульта или восстановления после инсульта. В качестве критерия эффективности мы использовали вторичную конечную точку: изменение балла по мШР к 90-му дню от момента начала случая инсульта на фоне применения церебролизина и стандартной терапии и только стандартной терапии (табл. 1).

Таблица 1
Результаты лечения пациентов (оценка по модифицированной шкале Рэнкина) в исследовании CARS [5]
Table 1
Patient outcomes (modified Rankin scale) in the CARS study [5]

Вариант тера- пии	Оценка по мШР						
	до лечения	после лечения на 90-й день, % пациентов с баллом					
		0	1	2	3	4	5
Церебролизин	3,9±0,8 (mean±SD) 4,0, 0,0 (median, IQR)	8,65	33,66	23,07	23,08	9,62	1,92
Плацебо	3,9±0,8 (mean±SD) 4,0, 1,0 (median, IQR)	2,97	11,88	18,81	41,59	20,79	3,96

- Расшифровка баллов мШР [10]:

 - 0 баллов:
 - нет симптомов заболевания;
 - нет ограничения жизнедеятельности;
 - 1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять обычные повседневные обязанности:
 - могут быть определенные симптомы (физические или когнитивные) – снижение настроения, стенокардия, артериальная гипертензия, перелом, рубец, нарушения речи, проблемы с передвижением или чувствительностью, нарушение толерантности к нагрузке и др.;
 - имеется ограничение жизнедеятельности, но 1) может вернуться на прежнюю работу, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; 2) тратит столько же времени на выполнение дел, как и раньше, до болезни;
 - 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности; не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи:
 - имеет симптомы заболевания;
 - не может выполнять ту активность, которая была до заболевания (вождение автомобиля, чтение, письмо, танцы, работа и др.);
 - может самостоятельно за собой ухаживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается и др.);
 - не нуждается в наблюдении;
 - может проживать один дома от недели и более без помощи;
 - 3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно:
 - имеет симптомы заболевания;
 - может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
 - самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности;
 - нуждается в помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками;



- нуждается в помощниках при ведении финансовых дел;
- может проживать один дома без помощи от 1 сут. до 1 нед.;
- 4 балла – выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи:
- имеет симптомы заболевания;
- не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
- нуждается в помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;
- в обычной жизни нуждается в ухаживающем или том, кто находится рядом;
- может проживать один дома без помощи до 1 сут.;
- 5 баллов – грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, потребность в постоянной помощи медицинского персонала:
- имеет симптомы заболевания;
- не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи;
- нуждается в помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.;
- нуждается в ухаживающем постоянно (и днем, и ночью);
- не может быть оставлен один дома без посторонней помощи;
- 6 баллов – смерть пациента.

В модель входили 100 пациентов с ОНМК, которые проходили госпитализацию, выписывались из больничной организации на 21–30-й день, затем на 90-й день проводилась оценка состояния по мШР (рис. 1). Было принято допущение, что с момента оценки состояния на 90-й день после перенесенного ОНМК пациенты оставались стабильно в таком состоянии до конца 1-го года – горизонта исследования. Данное допущение основано на исследовании [11], в котором утверждается о минимальной возможности изменения после указанного периода.

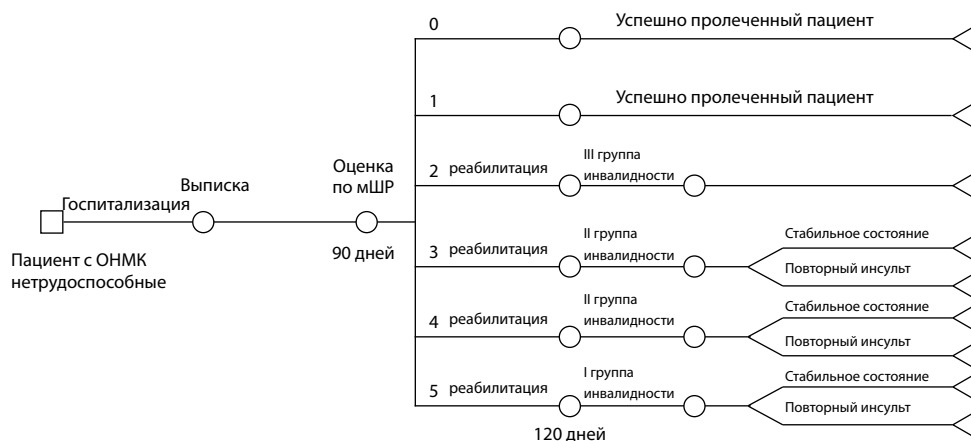


Рис. 1. Базовая модель ведения пациентов с ОНМК с горизонтом исследования 1 год (0, 1, 2, 3, 4, 5 – баллы по мШР)

Fig. 1. Basic model of stroke patient management with a 1-year study horizon (0, 1, 2, 3, 4, 5 – mRS)

В дальнейшем пациенты, чье состояние оценивалось в баллах по мШР 2–5, направлялись на реабилитацию. После 120 дней с момента перенесенного ОНМК пациентам с баллами 3–5 по мШР устанавливалась группа инвалидности от III до I, соответствующая их состоянию.

Согласно исследованию Park J.H., 2016, по сравнению с отсутствием или незначительной инвалидностью умеренная инвалидность после недавнего инсульта связана с более высоким риском повторного инсульта [12]. Отмечено, что пациенты с баллами 3–5 по мШР имеют риск повторного инсульта, равный 13,6%. Следовательно, в модели было принято допущение, что 13,6% пациентов с ОНМК с баллами 3–5 по мШР перенесут однократно повторный инсульт в период от 4 месяцев до 1 года после первого инсульта.

Учитывая модель ведения пациентов, разработаны сценарии для 4 групп пациентов:

- 1-я группа – 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают церебролизин + стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 2-я группа – 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают только стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 3-я группа – 100 трудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают церебролизин + стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР;
- 4-я группа – 100 трудоспособных пациентов с ОНМК, которые в период госпитализации получают только стандартную терапию, затем наблюдаются до 1 года с возможностью реабилитации и риском повторного инсульта согласно оценке состояния по мШР.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

При проведении анализа «минимизации затрат» была рассчитана стоимость курса терапии при использовании следующих ЛП: винпоцетин, депротеинизированный гемодериват крови телят (актовегин), холина альфосцерат, метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин), глицин, комплекс водорастворимых полипептидных фракций (кортексин), цитиколин. Для церебролизина была рассчитана стоимость терапии при использовании церебролизина в дозе от 20 до 50 мл продолжительностью от 10 до 21 дня, как рекомендовано Общей характеристикой ЛП Церебролизин® для пациентов с нарушением функций после ишемического инсульта [13]. Продолжительность курса терапии и используемые дозы ЛП сравнения определялись на ОХЛП для показания ОНМК по ишемическому типу.

Было получено, что стоимость курса терапии ОНМК церебролизинном дешевле актовегина и дороже остальных курсов нейропротекции. При сравнении курса терапии церебролизинном с учетом формирования дозы, исходя из средней розничной цены за 1 мл независимо от фасовки ампулы (1140,1 (379,4–2526,7) бел. руб.) и стоимости курса терапии церебролизинном с учетом цены производителя за ампулу

фасовкой 20 мл (814,2 (404,1–1357,6) бел. руб.), курс терапии с использованием цены производителя меньше, чем при использовании розничных цен. Однако использование цен на церебролизин из разных источников не влияет на результат анализа «минимизации затрат».

Стоимость курса терапии ЛП Церебролизин® продолжительностью от 10 до 21 дня с учетом использования ампул разной фасовки для получения дозы 20–50 мл в сутки приведена в табл. 2.

Как видно из представленной табл. 2, наиболее выгодным является использование ампулы фасовкой 20 мл по цене производителя, где средняя стоимость курса лечения составляет 876,8 бел. руб. Таким образом, обеспечение возможности закупки церебролизина в дозе 20 мл в ампуле позволяет реализовать назначение пациентам с ишемическим инсультом препарата в дозе, рекомендованной ОХЛП, согласованной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [13] (20–50 мл в сутки), по самой низкой цене.

При проведении анализа «стоимость болезни» и «затраты – эффективность» в модели использовалась разовая доза церебролизина 30 мл согласно исследованию CARS [5]. Стоимость разовой дозы 30 мл рассчитывалась сложением стоимости ампулы 20 мл и 10 мл по розничной цене. Для анализа чувствительности использовались следующие стоимостные характеристики дозы 30 мл: ампула 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене; комбинация из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой.

При проведении анализа «стоимость болезни» учитывались прямые и не прямые медицинские затраты. Стоимость госпитализации пациента в отделение реанимации или палату интенсивной терапии специализированного неврологического отделения, затем в неврологическое отделение на срок от 21–30 дней (с учетом курса церебролизина 21 день) рассчитывалась исходя из объема оказания медицинской помощи, указанного в клиническом протоколе [8].

Таким образом, стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации и стандартную терапию, составила 3644,45 (1615,98–6985,86) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (ампулы 20 мл + 10 мл), составила 4738,45 (2407,05–8382,78) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику,

Таблица 2
Стоимость курса терапии ЛП Церебролизин® с учетом использования растворов в разных формах выпуска
Table 2
Cost of a course of therapy with the drug Cerebrolysin® taking into account the use of solutions in different forms of release

Церебролизин	Стоимость 1 курса лечения, бел. руб.		
	Мин.	Макс.	Средн.
20 мл/ампула	289,6	2185,6	957,4
20 мл/ампула (цена производителя)	323,2	1697,0	876,8
10 мл/ампула	174,2	2613,5	911,4
5 мл/ампула	432,0	3672,9	1534,7
2 мл/ампула	319,0	4161,7	1507,7

пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (ампулы 20 мл по цене производителя + 10 мл), составила 4676,06 (2477,70–8187,36) бел. руб. Стоимость госпитализации пациента, включающая диагностику, пребывание пациента в больничной организации, стандартную терапию и курс церебролизина (3 ампулы по 10 мл), составила 4702,85 (2164,71–8553,93) бел. руб.

После выписки из больничной организации пациенты находились дома, на 90-й день с момента ОНМК проводилась оценка состояния по мШР. По результатам оценки состояния пациенты с баллами от 2 до 5 были направлены на курс реабилитации длительностью 21 день.

Согласно данным, полученным в РКИ [5, 12], восстановление после ОНМК у пациентов групп стандартной терапии и стандартной терапии с добавлением церебролизина различалось, что привело к различиям в распределении в группы по баллам мШР и, следовательно, различиям по количеству повторных ОНМК и инвалидности.

Таким образом, «стоимость болезни» в модели ведения 100 нетрудоспособных пациентов с ОНМК на 1 год включала стоимость госпитализации (диагностика и лечение), реабилитации, повторных инсультов и выплат пенсий по инвалидности.

В результате стоимость ОНМК на 100 нетрудоспособных пациентов в год в группе церебролизин + стандартная терапия составила 1121788,73 (809275,39–1571777,29) бел. руб. против группы стандартной терапии 1377936,62 (1053563,10–1845449,27) бел. руб. Стоимость ОНМК на 100 трудоспособных пациентов в год в группе церебролизин + стандартная терапия была ниже и составила 3897628,73 (3585115,39–4347617,29) бел. руб. против группы стандартной терапии 4153776,62 (3829403,10–4621289,27) бел. руб.

Анализ «затраты – эффективность» был выполнен на основании РКИ CARS [5], где в качестве критерия эффективности учитывалось распределение пациентов по баллам мШР.

В результате анализа «затраты – эффективность» получено, что стоимость одного леченого нетрудоспособного пациента наименьшая в группе 1 церебролизин + стандартная терапия (CER_1 – 11217,89 (8092,75–15717,77) бел. руб.) в сравнении с группой 2 стандартная терапия (CER_1 – 13779,37 (10535,63–18454,49) бел. руб.).

При сравнении 2 групп трудоспособных пациентов с ОНМК получено, что стоимость одного леченого трудоспособного пациента меньше в группе 3 церебролизин + стандартная терапия (CER_1 – 38976,29 (35851,15–43476,17) бел. руб.) в сравнении с группой 4 стандартная терапия (CER_1 – 41537,77 (38294,03–46212,89) бел. руб.).

Рассчитана стоимость эффективно леченого пациента с ОНМК. Стоимость одного эффективно леченого нетрудоспособного пациента (соответствует баллам мШР 0–1: без клинических проявлений или с минимальными) наименьшая в группе 1 церебролизин + стандартная терапия (CER_2 – 26513,56 (19127,28–37149,07) бел. руб.) в сравнении с группой 2 стандартная терапия (CER_2 – 92790,35 (70947,01–124272,68) бел. руб.).

При сравнении 2 групп трудоспособных пациентов с ОНМК также видно, что стоимость одного эффективно леченого трудоспособного пациента меньше в группе 3 церебролизин + стандартная терапия (CER_2 – 92120,75 (84734,47–102756,26) бел. руб.) в сравнении с группой 4 стандартная терапия (CER_2 – 279715,60 (257872,26–311197,93) бел. руб.). Средние показатели CER_2 для нетрудоспособного и трудоспособного эффективно леченого пациента представлены на рис. 2 и 3.



Рис. 2. Результаты анализа «затраты – эффективность» для нетрудоспособных пациентов с ОНМК (среднее значение CER)

Fig. 2. Results of cost-effectiveness analysis for disabled patients with stroke (mean CER)

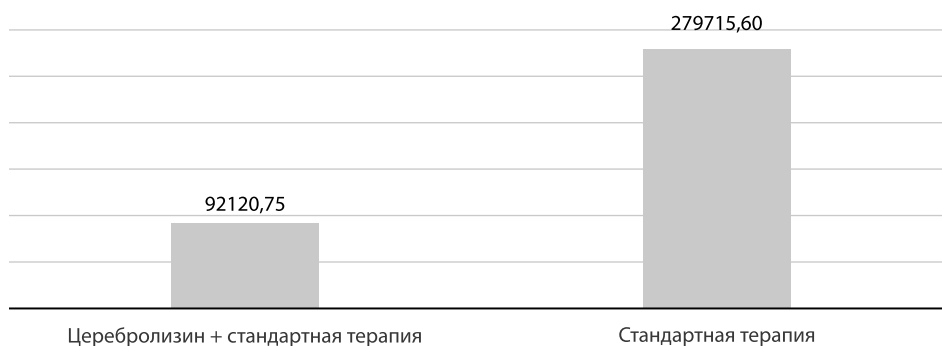


Рис. 3. Результаты анализа «затраты – эффективность» для трудоспособных пациентов с ОНМК (среднее значение CER)

Fig. 3. Cost-effectiveness analysis results for able-bodied patients with stroke (mean CER)

Для анализа чувствительности использовались следующие стоимостные характеристики дозы 30 мл: ампула 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене; а также комбинация из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой.

Результаты стоимости одного эффективно леченного пациента с ОНМК с использованием церебролизина с учетом цены производителя на ампулу 20 мл приведены в табл. 3.

Результаты стоимости одного эффективно леченного пациента с ОНМК с использованием 3 ампул по 10 мл церебролизина приведены в табл. 4.

Таким образом, при проведении анализа чувствительности с использованием церебролизина в ампуле 20 мл по цене производителя + ампула 10 мл по розничной цене, а также комбинации из 3 ампул по 10 мл с розничной ценой подтверждена более низкая стоимость одного леченного пациента с ОНМК и одного эффективно леченного пациента с ОНМК при использовании схемы терапии с ЛП Церебролизин® с временным горизонтом 1 год.

Таблица 3
Результаты анализа чувствительности с расчетом CER для различных форм выпуска ЛП Церебролизин (раствор, 20 мл в единице формы выпуска)
Table 3
Results of sensitivity analysis with CER calculation for various dosage forms of the medicinal product Cerebrolysin (solution, 20 ml per unit dosage form)

Схема терапии		CER		
		Средн.	Мин.	Макс.
Нетрудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	26359,16	19302,12	36665,44
	Стандартная терапия	92790,35	70947,01	291390,90
Трудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	91966,35	84909,30	102272,63
	Стандартная терапия	279715,60	257872,26	311197,93

Таблица 4
Результаты анализа чувствительности с расчетом CER для различных форм выпуска ЛП Церебролизин (раствор, 10 мл в единице формы выпуска)
Table 4
Results of sensitivity analysis with CER calculation for various dosage forms of the medicinal product Cerebrolysin (solution, 10 ml per unit dosage form)

Схема терапии		CER		
		Средн.	Мин.	Макс.
Нетрудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	26425,47	18527,54	37572,63
	Стандартная терапия	92790,35	70947,01	124272,68
Трудоспособные	Церебролизин + стандартная терапия	92032,65	84134,73	103179,82
	Стандартная терапия	279715,60	257872,26	311197,93

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ЛП Церебролизин® может быть экономически целесообразен для системы здравоохранения Республики Беларусь при лечении пациентов с ОНМК трудоспособного и нетрудоспособного возраста в сравнении со стандартно проводимой терапией без применения нейропротекторов.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Gusev E., Skvorcova V., Stahovskaya L. Epidemiology of stroke in Russia. *S.S. Korsakov J Neural Psychiatry. Suppl.* 2003;103(8):4–9. (in Russian)

2. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1

3. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neural Sci.* 2018;39(4):629–640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0

4. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Corzo L. et al. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:315–328. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6_33

5. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016;47(1):151–159. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416

6. Guekht A., Vester J., Heiss W.D. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neural Sci.* 2017;38(10):1761–1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z

7. Beghi E., Binder H., Birle C. et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):2831–2845. doi: 10.1111/ene.14936

8. *Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population): clin. protokol: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 18.01.2018 № 8. Ilex: inform. and legal system* (accessed 9 April 2025). (in Russian)

9. *Ischemic stroke and transient ischemic attack: clin. recom.* Available at: <https://congress-med.ru/assets/files/%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0/1/2024-klinicheskie-rekomendaczii-mz-rf-po-insultu-i-tia.pdf> (accessed 09.04.2025) (in Russian)

10. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1

11. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017;12(5):444–450. doi: 10.1177/1747493017711816. PMID: 28697708

12. Park J.H., Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol.* 2016;23(2):361–367. doi: 10.1111/ene.12837

13. *Instructions for medical use of the drug. Cerebrolysin: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 05.12.2019 № 1452.* Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10262_14_17_19_1.pdf (accessed 09.04.2025). (in Russian)