

УДК 616-001.1:615.225.3:330.133.7:616-036.8

ЯКОВЛЕВА Л.В.<sup>1</sup>, ТКАЧЕВА О.В.<sup>1</sup>, СУР С.В.<sup>2</sup>, СОЛОБЮКОВА Н.А.<sup>2</sup>, МАКАРОВ А.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, г. Харьков<sup>2</sup>ПАО «Галичфарм», корпорация «Артериум», г. Киев

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ®

**Резюме.** По материалам открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности препарата L-лизина эсцинат® (производство ПАО «Галичфарм», корпорация «Артериум») у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) проведен фармакоэкономический анализ по методу «затраты — эффективность». Сделана сравнительная оценка эффективности затрат на лечение пациентов с ТЧМТ при применении двух схем фармакотерапии: стандартной и комбинированной терапии с применением препарата L-лизина эсцинат®. На основании результатов фармакоэкономического анализа с последующим одно-вариантным анализом чувствительности к колебанию цен на препараты обоснован выбор оптимальной схемы лечения. Согласно результатам фармакоэкономического анализа применение препарата L-лизина эсцинат® в комплексе со стандартной терапией является клинически и экономически более выгодным, на что указывает высокая терапевтическая эффективность лечения и значительно меньшая его стоимость.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, капилляростабилизирующие средства, фармакоэкономический анализ «затраты — эффективность».

### Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из актуальных проблем современной медицины. Травматические повреждения черепа и головного мозга составляют 30–40 % всех травм и занимают первое место по летальности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, ежегодно в мире ЧМТ получают более 10 млн человек, 250–300 тыс. случаев завершаются летально [2]. В Украине частота ЧМТ составляет в среднем 4–4,2 случая на 1000 населения [6]. По результатам эпидемиологических исследований И.П. Шлапака и соавт., в Украине от ЧМТ ежегодно умирает 10–11 тыс. человек, а смертность составляет 2,4 случая на 10 тыс. населения. Это на 25 % превышает показатель смертности в США (1,8 случая на 10 тыс. населения) и в 4,7 раза — в Канаде (0,51 случая на 10 тыс. населения в год) [12]. Высокий уровень смертности и неудовлетворительные результаты лечения ЧМТ свидетельствуют о необходимости повышать эффективность фармакотерапии ЧМТ с использованием принципов доказательной медицины.

Утвержденный приказом МЗ Украины № 34 от 15.01.2014 года унифицированный протокол оказания экстренной медицинской помощи больным с ЧМТ четко регламентирует комплекс диагностических и лечебных вмешательств при этом виде патологии. Внедрение и применение этого протокола значительно

улучшит работу нейрохирургов, реаниматологов, неврологов, врачей скорой помощи, семейных врачей, а также результаты лечения больных с ЧМТ [9]. Составленный в виде алгоритма протокол лечения дает четкие указания относительно стратегии и тактики оказания экстренной медицинской помощи. Вместе с тем он не ограничивает врача в выборе лекарственных препаратов, оставляя возможность лечить каждого больного в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Огромный ассортимент лекарственных препаратов для патогенетической и симптоматической терапии ЧМТ требует от врача профессионализма и эрудиции для обоснованного выбора. Одним из современных эффективных и безопасных препаратов, доказавших свою эффективность в нескольких клинических исследованиях, посвященных лечению больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) с выраженным отеком головного мозга, является L-лизина эсцинат® (производство ПАО «Галичфарм», корпорация «Артериум») [1, 8, 11]. Препарат представляет собой водорастворимую соль сапонина каштана конского (эсцина) и аминокислоты L-лизина. По фармакологи-

© Яковлева Л.В., Ткачева О.В., Сур С.В., Солобюкова Н.А., Макаров А.А., 2015

© «Травма», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

ческим свойствам L-лизина эсцинат® относится к капилляростабилизирующим средствам. В одной ампуле препарата содержится 5 мл L-лизина эсцината, что соответствует 5 мг эсцина. Вводится препарат строго внутривенно. Основным действующим веществом, определяющим фармакологические свойства препарата, является тритерпеновый сапонин β-эсцин (рис. 1), который оказывает эндотелиотропное, венотоническое, противовоспалительное, тромболитическое и обезболивающее действие [4].

Эсцин понижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающей соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, повышает тонус вен, уменьшает застой венозной крови, улучшает артериальное и венозное кровообращение в микроциркуляторном русле, оказывает выраженный мембраностабилизирующий эффект, с чем и связывают его противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действие [4]. Эсцин противодействует снижению содержания в эндотелиоцитах АТФ и последующей активации фосфолипазы А<sub>2</sub>, тормозит высвобождение из клеточных мембран предшественника фактора активации тромбоцитов и арахидоновой кислоты. Эсцин также имеет антирадикальные свойства, дозозависимо угнетает ферментативное и неферментативное перекисное окисление липидов, тормозит высвобождение активированными клетками факторов роста, которые задействованы в пролиферативной фазе воспаления [11, 13].

Поиск последних научных публикаций и фармакоэкономических исследований, проведенных в Украине, показал, что за последние 5 лет не было проведено ни одного фармакоэкономического анализа фармакотерапии ЧМТ, в том числе и с применением препарата L-лизина эсцинат®, что свидетельствует об актуальности данного исследования.

**Целью** данной работы стала сравнительная оценка эффективности затрат на лечение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при применении двух схем фармакотерапии (стандартного лечения и комбинированной терапии с применением препарата L-лизина эсцинат®) и обоснование выбора оптимальной схемы

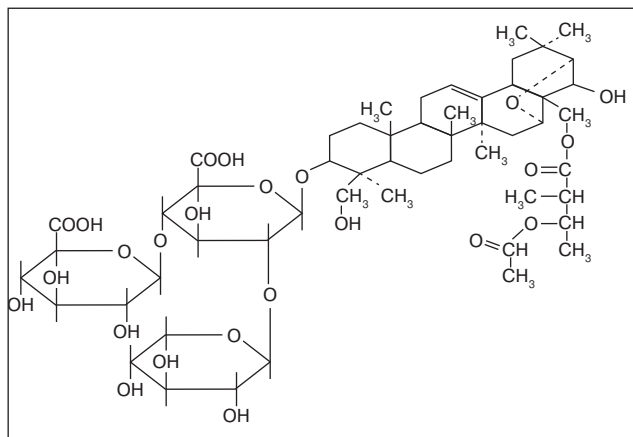


Рисунок 1. Химическая структура β-эсцина

лечения на основании фармакоэкономического анализа по методу «затраты — эффективность».

## Материалы и методы

Объектами исследования послужили две схемы лечения ТЧМТ: стандартная терапия и комбинированная терапия, включающая применение стандартной терапии и препарата L-лизина эсцинат®.

Фармакоэкономическое исследование проведено на основании отчета о результатах открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности препарата L-лизина эсцинат®, раствор для инъекций 1 мг/мл (производство ПАО «Галичфарм», корпорация «Артериум»), при лечении пациентов с ТЧМТ. Клиническое исследование было проведено в отделении анестезиологии и интенсивной терапии № 2 Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова на протяжении 2009–2010 гг. под руководством заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО ДГМА доктора медицинских наук, профессора Л.А. Дзяк [5].

В клиническое исследование было включено 38 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, проходивших лечение в течение 7 дней. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;
- первые 24 часа с момента получения травмы;
- уровень нарушения сознания при поступлении в стационар 4–8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ);
- диагноз: тяжелая изолированная черепно-мозговая травма с очаговыми внутримозговыми повреждениями и/или внутричерепными кровоизлияниями (эпидуральными, субдуральными);
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании (при первой возможности получения), или родственника пациента, или юридически приемлемого представителя пациента.

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были распределены на 2 группы путем рандомизации по 19 человек. В первую, контрольную группу вошли пациенты (15 мужчин и 4 женщины), которым проводили общепринятое медикаментозное лечение (стандартная терапия) при ТЧМТ. Пациентам, включенным во вторую, исследуемую группу (18 мужчин и 1 женщина), кроме стандартного лечения назначался препарат L-лизина эсцинат®, раствор для инъекций 1 мг/мл. Препарат вводили 2 раза в сутки с интервалом 12 часов по 10 мл в разведении на 20 мл 0,9% хлорида натрия внутривенно медленно.

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали стандартную терапию в соответствии с действующим на момент исследования приказом МЗ Украины № 226 от 27.07.1998 г. «Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України». Стандартная терапия включала применение антибактери-

альных препаратов, транквилизаторов, анальгетиков, антикоагулянтов, симпатомиметиков, противорвотных препаратов, дезинтоксикационных растворов, диуретиков, кортикостероидов. Анальгетики назначали совместно с ингибиторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (Квамател).

Всем больным после поступления в стационар и подтверждения диагноза «ТЧМТ» оперативно производили установку паренхиматозного датчика для измерения и контроля внутричерепного давления (ВЧД).

Оценку общей эффективности лечения пациентов с ТЧМТ производили на основании интегрального показателя улучшения состояния, который включал снижение внутричерепной гипертензии по данным ВЧД, уменьшение выраженности перифокального отека мозга по данным компьютерной томографии (КТ) и степень восстановления сознания по шкале комы Глазго. Лечение оценивалось как эффективное при положительной динамике вышеприведенных показателей и как неэффективное — при отсутствии положительной динамики изучаемых показателей, а также при ухудшении показателей. Обработка результатов исследований проводилась согласно принципу ИТТ (Intention to treatment). Пациентов, у которых эффективность лечения не оценивалась из-за их досрочного выбывания из исследования по причине смерти, отнесли в категорию «неэффективное лечение». В контрольной группе во время лечения по причине смерти выбыло 4 пациента, а в исследуемой группе — 3 пациента.

Безопасность исследуемого препарата L-лизина эсцинат<sup>®</sup>, раствор для инъекций 1 мг/мл, оценивали на основании данных о побочных реакциях и динамике лабораторных показателей.

Для проведения фармакоэкономического исследования был выбран метод «затраты — эффективность» [10], который предполагает сопоставление как стоимости (в денежном выражении), так и эффективности альтернативных медицинских технологий (в одинаковых натуральных или физических единицах) в виде интегрального показателя — коэффициента эффективности затрат, и определяет, какая из сравниваемых альтернатив способствует достижению определенного эффекта при меньших затратах. Коэффициент эффективности затрат (CER) рассчитывали по формуле:

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где  $DC$  — прямые затраты,  $IC$  — не прямые затраты,  $Ef$  — эффективность лечения в натуральных единицах эффективности терапии.

Этапы проведения фармакоэкономического анализа с помощью метода «затраты — эффективность» включали:

1. Анализ клинических результатов каждой схемы лечения ТЧМТ с целью определения эффективности и безопасности по результатам клинического исследования.

2. Анализ каждой из схем лечения с целью определения величины прямых затрат на фармакотерапию пациентов.

3. Расчет коэффициентов эффективности затрат (CER) для каждой из схем лечения.

4. Сравнение коэффициентов эффективности затрат и определение более экономически и клинически выгодной схемы лечения.

5. Проведение анализа чувствительности для оценки устойчивости результатов фармакоэкономического анализа к колебанию цен на препараты.

Для оценки статистических отличий при изучении показателей эффективности и переносимости в сравниваемых группах использовали показатели описательной статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения). Проверку нормальности распределения показателей в группах проводили посредством критерия Шапиро — Уилка. Для оценки динамики показателей эффективности применяли двухфакторный дисперсионный анализ, критерии Фишера или хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса [7, 14].

При определении стоимости курса терапии сравниваемых схем лечения больных с ТЧМТ учитывали только прямые затраты (стоимость исследуемого препарата и лекарственных препаратов в составе стандартной терапии, а также стоимость вспомогательных материалов: систем для вливания кровезаменителей и инфузионных растворов, спирта). Цены на лекарственные препараты были взяты по данным Компендиума OnLine по состоянию на июнь 2015 года [3]. При наличии на фармацевтическом рынке нескольких лекарственных препаратов с одинаковыми действующими компонентами, одинаковой дозировкой и формой выпуска, но разных производителей для расчетов затрат на лечение были выбраны препараты с наименьшей стоимостью упаковки.

## Полученные результаты и их обсуждение

Эффективность лечения больных с ТЧМТ в сравниваемых схемах оценивали по данным динамики основных изучаемых показателей, представленных в табл. 1. В качестве интегрального показателя эффективности лечения определяли количество пациентов с улучшенным состоянием по всем приведенным показателям на 7-й день лечения. Улучшение состояния у каждого пациента оценивали по наличию достоверных изменений исследуемых показателей на 7-й день лечения по сравнению с исходными данными.

Согласно результатам оценки интегрального показателя улучшения состояния установлено, что в контрольной группе, получавшей стандартную терапию, улучшение состояния наблюдали у 3 пациентов из 19. В исследуемой группе применяемая комбинированная терапия способствовала улучшению состояния у 12 пациентов из 19 (табл. 2).

Таким образом, количество пациентов с положительной динамикой показателей в исследуемой группе, получавших на фоне стандартной терапии L-лизина эсцинат<sup>®</sup>, раствор для инъекций 1 мг/мл, было в 4 раза больше, чем в контрольной группе (63,16 против 15,79 %).

Результаты изучения безопасности препарата L-лизина эсцинат®, раствор для инъекций 1 мг/мл, показали, что препарат хорошо переносился больными, не вызывал серьезных побочных реакций и не оказывал отрицательного влияния на показатели лабораторных исследований крови и мочи.

Следующим этапом фармакоэкономического анализа было проведение расчета прямых затрат, которые включали только расходы на фармакотерапию больных согласно данным листов назначений, так как

лечение в обеих группах проводили в условиях одинакового дизайна. Непрямые затраты в исследовании не учитывали.

Результаты расчета прямых затрат на фармакотерапию ТЧМТ приведены в табл. 3 и 4.

Расчет прямых затрат с наименьшей стоимостью упаковки препаратов показал, что комбинированная фармакотерапия в исследуемой группе «стандартная терапия + L-лизина эсцинат®» была более дорогостоящей по сравнению со стандартной терапией. Прямые затра-

**Таблица 1. Шкала общей оценки эффективности лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой**

Категория	Описание
Лечение эффективное	1. Уменьшение выраженности внутричерепной гипертензии. 2. Уменьшение степени смещения срединных структур, выраженности перифокального отека по данным КТ. 3. Регресс очаговой и стволково-дислокационной неврологической симптоматики, уровня нарушения сознания
Лечение неэффективное	Отсутствие положительной динамики изучаемых показателей и/или прогрессирование внутричерепной гипертензии, клинической и/или КТ-симптоматики, характерной для отека головного мозга

**Таблица 2. Результаты анализа общей эффективности лечения тяжелой черепно-мозговой травмы**

Категория	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	n	Эффективность, %	n	Эффективность, %
Лечение эффективно	3	15,79 (ДИ: 5,52–37,57)	12	63,16* (ДИ: 41,04–80,85)
Лечение неэффективно	16	84,21	7	36,84*
Общее количество	19	100	19	100

**Примечания:** n — количество пациентов; \* — отличие достоверно по отношению к показателям контрольной группы,  $p = 0,001$ ; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 3. Расчет прямых затрат на стандартную фармакотерапию у пациентов контрольной группы с тяжелой черепно-мозговой травмой**

Применяемые препараты, форма выпуска, производитель	Наименьшая стоимость упаковки, грн	Суточная доза	Стоимость суточной дозы, грн	Стоимость курса лечения 1 больного (7 дней)	Количество пациентов, получавших препарат	Стоимость лечения с учетом количества пациентов
1	2	3	4	5	6	7
<b>Антибактериальные препараты</b>						
Цефтриаксон пор. д/п ин. р-ра 1 г, № 10, Борисовский ЗМП (Беларусь)	79,79	2 г	15,96	111,71	8	893,68
Цефазолин пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., № 1, Авант (Украина)	2,45	3 фл.	7,35	51,45	4	205,80
Метронидазол р-р д/инф. 0,5%, бутылка 100 мл, Юрия-Фарм (Украина)	7,67	100 мл	7,67	53,69	3	161,07
Офлоксацин р-р д/ин. 200 мг/100 мл, контейн. 100 мл, Ananta (Великобритания)	36,46	400 мг	72,92	510,44	2	1020,88

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Зинацеф пор. д/п ин. р-ра 1,5 г фл., № 1, GlaxoSmithKline (Великобритания)	72,53	2 фл.	145,06	1015,42	2	2030,84
Орзид пор. д/п ин. р-ра 1,0 г фл., 10 мл, № 1, Pharmaceuticals (Индия)	115,40	2 фл.	230,80	1615,60	2	3231,20
<b>Антикоагулянты</b>						
Клексан р-р д/ин. 2000 анти-Ха МЕ/0, 2 мл шприц-доза, № 10, Санофи-Авентис (Украина)	795,13	2 амп.	159,02	1113,14	6	6678,84
<b>Анальгетики</b>						
Дексалгин р-р д/ин. 50 мг/2 мл амп. 2 мл, № 5, Menarini International (Люксембург)	145,07	2 амп.	58,03	406,20	6	2437,18
Кетонал р-р д/ин. 100 мг/2 мл, амп. 2 мл, № 10, Sandoz (Швейцария)	146,49	2 амп.	29,30	205,10	2	410,20
Морфина гидрохлорид р-р д/ин. 1% амп. 1 мл, № 5, Здоровье народу (Украина)	149,32	3 амп.	89,59	627,14	1	627,14
<b>Транквилизаторы</b>						
Сибазон р-р д/ин. 5 мг/мл амп. 2 мл, № 10, Здоровье народу (Украина)	196,43	2 амп.	39,28	274,96	4	1099,84
<b>Лекарственные средства для неингаляционного наркоза</b>						
Тиопентал лиофил. д/р-ра д/ин. 0,5 г фл., Киевмедпрепарат (Украина)	23,62	2 фл.	47,24	330,68	1	330,68
<b>Ингибиторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов</b>						
Квамател р-р д/ин. 20 мг фл., в амп. 5 мл, № 5, Gedeon Richter (Венгрия)	166,05	2 амп.	66,42	464,94	14	6509,16
<b>Дофаминергические лекарственные средства</b>						
Дофамин-Дарница конц. д/р-ра д/инф. 40 мг/мл, амп. 5 мл, № 10, Дарница (Украина)	162,80	2 амп.	32,56	227,92	1	227,92
<b>Лекарственные средства, стимулирующие альфа- и альфа- + бета-адренорецепторы</b>						
Мезатон р-р д/ин. 10 мг/мл, амп. 1 мл, № 10, ОЗ ГНЦЛС (Украина)	23,31	3 амп.	6,99	48,95	2	97,90

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
<b>Дезинтоксикационные растворы</b>						
Реамберин р-р д/инф. фл. 400 мл, № 1, Полисан (Россия, Санкт-Петербург)	66,66	1 фл.	66,66	466,62	2	933,24
Стабизол р-р д/инф. 6% фл. 500 мл, № 10, Berlin-Chemie (Германия)	2502,08	2 фл.	500,42	3502,91	6	21 017,47
Рефортан р-р д/инф. 6% фл. 500 мл, № 10, Berlin-Chemie (Германия)	2467,99	2 фл.	493,46	3454,23	9	31 088,11
<b>Противорвотные лекарственные средства</b>						
Метоклопрамида гидрохлорид р-р д/ин. 5 мг/мл, амп. 2 мл, № 10, БХФЗ (Украина)	27,34	2 амп.	5,47	38,28	2	76,55
<b>Мочегонные лекарственные средства</b>						
Маннит р-р д/инф. 2 мг/мл, бутылка 200 мл, Юрия-Фарм (Украина)	50,88	400 мл	101,76	712,32	7	4986,24
<b>Гормоны коры надпочечников</b>						
Дексаметазон р-р д/ин. 4 мг/мл, амп. 1 мл, № 5, ОЗ ГНЦЛС (Украина)	7,61	2 амп.	3,04	21,31	1	21,31
<b>Общая стоимость фармакотерапии больных контрольной группы</b>						84 209,15 грн
<b>Стоимость вспомогательных материалов</b>						
Система для вливания кровезаменителей и инфузионных растворов с пластиковой иглой, Юрия-Фарм (Украина)	3,90	3 уп.	11,70	81,90	19	1556,10
Спирт этиловый 96%, р-р д/наруж. прим. 96% фл. 100 мл, № 1, Бионик (Украина)	17,52	1 уп.	17,52	17,52	19	332,88
<b>Суммарные прямые затраты на стандартную фармакотерапию больных контрольной группы</b>						86 098,13 грн

ты на лечение пациентов исследуемой группы превысили таковые в контрольной группе на 6714,47 грн.

Следующим этапом фармакоэкономического анализа стал расчет показателей эффективности затрат (СЕР) и обоснование выбора схемы, обладающей большей эффективностью затрат или меньшей стоимостью единицы эффективности. Результаты фармакоэкономического анализа лечения пациентов с ТЧМТ приведены в табл. 5.

Результаты анализа «затраты — эффективность» показали, что применение комбинированной терапии

(стандартная терапия + L-лизина эсцинат®) имеет фармакоэкономические преимущества в лечении ТЧМТ по сравнению со стандартной терапией, поскольку имеет высокую терапевтическую эффективность лечения (12 эффективно пролеченных пациентов против 3 в контрольной группе) и характеризуется большей эффективностью затрат, т.е. меньшей стоимостью 1 эффективно пролеченного пациента.

С целью подтверждения фармакоэкономических преимуществ комбинированной терапии по сравнению со стандартной терапией в лечении ТЧМТ был

Таблица 4. Расчет прямых затрат на комбинированную фармакотерапию больных исследуемой группы с тяжелой черепно-мозговой травмой

Применяемые препараты, форма выпуска, производитель	Наименьшая стоимость упаковки, грн	Суточная доза	Стоимость суточной дозы, грн	Стоимость курса лечения 1 больного (7 дней)	Количество пациентов, получавших препарат	Стоимость лечения с учетом количества пациентов
1	2	3	4	5	6	7
<b>Антибактериальные препараты</b>						
Цефтриаксон пор. д/п ин. р-ра 1 г, № 10, Борисовский ЗМП (Беларусь)	79,79	2 г	15,96	111,71	10	1117,10
Цефазолин пор. д/п ин. р-ра 500 мг фл., № 1, Авант (Украина)	2,45	1,5 г	7,35	51,45	1	51,45
Метронидазол р-р д/инф. 0,5%, бутылка 100 мл, Инфузия (Украина)	7,67	100 мл	7,67	53,69	2	107,38
Офлоксацин р-р д/ин. 200 мг/100 мл, контейн. 100 мл, Ananta (Великобритания)	36,46	400 мг	72,92	510,44	1	510,44
Цифран р-р для инфузий 200 мг/100 мл, Ranbaxy (Индия)	26,00	200 мг	26,00	182,00	1	182,00
Цефазолин пор. д/р-ра д/ин. 1 г фл., № 1, Киев-медпрепарат (Украина)	5,13	2 г	10,26	71,82	1	71,82
Цефтазидим пор. д/п ин. р-ра 1 г фл., № 1, Лекхим-Харьков (Украина)	48,21	2 г	96,42	674,94	1	674,94
<b>Антикоагулянты</b>						
Клексан р-р д/ин. 2000 анти-Ха МЕ/0, 2 мл шприц-доза, №10, Санофи-Авентис (Украина)	795,13	2 амп.	159,02	1113,14	3	3339,42
Цибор 2500 р-р д/ин. 12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл, № 10, Menarini (Люксембург)	957,85	1 амп.	95,79	670,53	4	2682,12
Фраксипарин р-р д/ин. 2850 МЕ анти-Ха, шприц 0,3 мл, № 10, GlaxoSmithKline (Великобритания)	880,00	0,3 мл	88,00	616,00	1	616,00

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
<b>Анальгетики</b>						
Дексалгин р-р д/ин. 50 мг/2 мл амп. 2 мл, № 5, Menarini International (Люксембург)	145,07	2 амп.	58,03	406,20	9	3655,80
Кетонал р-р д/ин. 100 мг/2 мл амп., № 10, Sandoz Pharmaceuticals (Словения)	146,49	2 амп.	29,30	205,10	3	615,30
Фентанил р-р д/ин. 0,05 мг/мл, амп. 2 мл, №5, Здоровье народу(Украина)	135,67	2 амп.	54,27	379,88	1	379,88
<b>Транквилизаторы</b>						
Сибазон р-р д/ин. 5 мг/мл, амп. 2 мл, № 10, Здоровье народу (Украина)	196,43	2 амп.	39,28	274,96	4	1099,84
<b>Ингибиторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов</b>						
Квамател р-р д/ин. 20 мг фл., в амп. 5 мл, № 5, Gedeon Richter (Венгрия)	166,05	2 амп.	128,96	464,94	14	6509,16
<b>Лекарственные средства, стимулирующие альфа- и альфа- + бета-адренорецепторы</b>						
Мезатон р-р д/ин. 10 мг/мл, амп. 1 мл, № 10, ОЗ ГНЦЛС (Украина)	23,31	3 амп.	6,99	48,95	1	48,95
<b>Дезинтоксикационные и плазмозаменяющие растворы</b>						
Реамберин р-р д/инф. фл. 400 мл, № 1, Полисан (Россия, Санкт-Петербург)	66,66	1 фл.	66,66	466,62	1	466,62
Стабизол р-р д/инф. 6%, фл. 500 мл, № 10, Berlin-Chemie (Германия)	2502,08	2 фл.	500,42	3502,91	5	17 514,55
Рефортан р-р д/инф. 6%, фл. 500 мл, № 10, Berlin-Chemie (Германия)	2467,99	2 фл.	493,46	3454,23	9	31 088,11
Волювен р-р д/инф., фл. 500 мл, № 1, Fresenius Kabi Deutschland (Германия)	376,77	2 фл.	753,54	5274,78	1	5274,78



Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
Реосорбилакт р-р д/инф., бутылка 400 мл, № 1, Юрия-Фарм (Украина)	67,14	1 фл.	67,14	469,98	1	469,98
<b>Противорвотные лекарственные средства</b>						
Метоклопрамида гидрохлорид р-р д/ин. 5 мг/мл, амп. 2 мл, № 10, БХФЗ (Украина)	29,89	2 амп.	5,96	41,72	3	123,60
<b>Мочегонные лекарственные средства</b>						
Маннит р-р д/ин. 2 мг/мл, бутылка 200 мл, Юрия-Фарм (Украина)	50,88	400 мл	101,76	712,32	3	2136,96
<b>Общие затраты на стандартную фармакотерапию больных</b>						79 057,36 грн
<b>Исследуемый капилляростабилизирующий препарат</b>						
L-лизина эсцинат р-р д/ин. 1 мг/мл, амп. 5 мл, № 10, Галичфарм (Украина)	176,25	4 амп.	70,50	493,50	19	9376,50
Натрия хлорида р-р д/инф. 0,9%, бутылка 100 мл, Инфузия (Украина)	9,36	200 мл	18,72	131,04	19	2489,76
<b>Общая стоимость стандартной фармакотерапии и терапии препаратом L-лизина эсцинат</b>						90 923,62 грн
<b>Стоимость вспомогательных материалов</b>						
Система для вливания кровезаменителей и инфузионных растворов с пластиковой иглой, Юрия-Фарм (Украина)	3,90	3 уп.	11,70	81,90	19	1556,10
Спирт этиловый 96% р-р д/наруж. прим., фл. 100 мл, №1, Бионик (Украина)	17,52	1 уп.	17,52	17,52	19	332,88
<b>Суммарные прямые затраты на фармакотерапию больных исследуемой группы</b>						92 812,60 грн

проведен одновариантный анализ чувствительности к колебанию цены на препараты [18]. Было проведено сравнение стоимости курса лечения больных с ТЧМТ при применении препаратов со средней и максимальной стоимостью упаковки. Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 6.

Полученные расчеты свидетельствуют об устойчивости результатов фармакоэкономического анализа по методу «затраты — эффективность», поскольку, несмотря на увеличение затрат на курс фармакотерапии,

с использованием и средней, и максимальной стоимости упаковки препаратов, показатели CER в исследуемой группе оставались значительно меньше, чем в контрольной группе.

Таким образом, результаты анализа чувствительности подтверждают, что применение комбинированной терапии (стандартная терапия + L-лизина эсцинат®) в лечении ТЧМТ имеет фармакоэкономические преимущества по сравнению со стандартной терапией независимо от изменения цены на препараты.

**Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу «затрати — ефективність» лікування пацієнтів с ТЧМТ**

Групи пацієнтів	Прямі затрати с найменшою вартістю упакування препаратів на курс фармакотерапії групи хворих, грн	Показатели ефективності (кількість ефективно пролічених пацієнтів)	Показатели CER (вартість 1 ефективно проліченого пацієнта), грн
Контрольна	86 098,13	3	28 699,38
Ісследуєма	92 812,60	12	7734,38

**Таблиця 6. Результати аналізу чутливості результатів фармакоекономічного аналізу по методу «затрати — ефективність»**

Показатель	Контрольна група	Ісследуєма група
Затрати со середньою вартістю упакування препаратів, грн	98 769,68	105 339,04
CERср., грн	32 923,23	8778,25
Затрати с максимальною вартістю упакування препаратів, грн	108 304,41	117 891,54
CERмакс., грн	36 101,47	9824,30

## Висновки

1. Згідно з результатами фармакоекономічного аналізу «затрати — ефективність» комбінована фармакотерапія хворих с ТЧМТ по порівнянню со стандартною терапією має значно більше виражену клінічну ефективність і меншу вартість 1 ефективно проліченого пацієнта.

2. Результати фармакоекономічного аналізу по методу «затрати — ефективність» стійкі до змінню ціни на препарати.

3. Застосування препарату L-лізину есцинат®, розтвор для ін'єкцій 1 мг/мл, со стандартною терапією можна вважати клінічно і економічно більше вигідним в ліченні ТЧМТ в порівнянню со стандартною терапією.

4. Для більшої доказательності ефективності і безпеки препарату L-лізину есцинат®, розтвор для ін'єкцій 1 мг/мл, необхідно продовжати ісследования, чтобы збільшити кількість пацієнтів с ТЧМТ в ісследованні.

## Список літератури

1. Данилова Н.Д. Наш опыт применения L-лизина эсцинат у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.Д. Данилова, Н.Ш. Кураев // Молодой ученый. — 2014. — № 2. — С. 327-329.
2. Квасницький М.В. Діагностика та надання першої медичної допомоги при черепно-мозковій травмі / М.В. Квасницький // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 3 (50). Електронний ресурс. Режим доступу: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36101](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36101)
3. Компедіум 2015 OnLine. — К., 2015. Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
4. Олійник М.В. Хронічна венозна недостатність / Олійник М.В., Приходько В.Ю. // Ліки України. — 2010. — № 3 (12). — С. 66-69.
5. Отчет клинического исследования «Открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности препарата L-лизина эсцинат, 0,1% раствор для инъекций производства АО «Галичфарм», корпорация «Артериум», Украина, у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой с целью профилактики и лечения внутримозговой гипертензии» (IV фаза исследования) [Литература фирмы]. — Киев, 2010. — 207 с.
6. Педаченко Є.Г. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування // Острії і неотложные состояния в практике врача. — 2010. — № 1 (20). — С. 5-8.
7. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. и др. — К.: Авиценна, 2003. — 60 с.
8. Спасиченко П.В. Лечение больных с тяжелой черепно-мозговой травмой с применением L-лизина эсцината / П.В. Спасиченко // Український нейрохірургічний журнал. — 2003. — № 4 (24). — С. 33-41.
9. Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги: черепно-мозкова травма / Наказ МОЗ 15 січня 2014 року № 34. Електронний ресурс. Режим доступу: [http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014\\_34\\_ekstrena\\_MD/2014\\_protokoly\\_ekstrena/2014\\_34\\_22\\_YKPMD.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_34_ekstrena_MD/2014_protokoly_ekstrena/2014_34_22_YKPMD.doc)
10. Фармакоэкономика: Учеб. пособие для студентов вузов / Л.В. Яковлева, Н.В. Бездетко, О.А. Герасимова [и др.] / Под ред. Л.В. Яковлевой. — Х.: Золотые страницы. — 2013. — 158 с.
11. Черний Т.В. Исследование эффективности препарата L-лизина эсцинат® в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта / Черний Т.В., Андронина И.А., Черний В.И., Городник Г.А. // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 1 (31). Електронний ресурс.

Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11826>

12. Шлапак І.П. Епідеміологічне дослідження смертності від ЧМТ в Україні / І.П. Шлапак, В.Г. Бурчинський, М.М. Пилипенко // Український нейрохірургічний журнал. — 2005. — № 3. — С. 14-16.
13. Escins-Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa, bioactive triterpene oligoglycosides from the seeds of *Aesculus hippocastanum* L.:

*their inhibitory effects on ethanol absorption and hypoglycemic activity on glucose tolerance test / Yoshikawa M., Harada E., Murakami T. [et al.] // Chem. Pharm. Bull. — 1994. — Vol. 42, № 6. — P. 1357-1359.*

14. Chow S.C. *Sample Size Calculations in Clinical Research / Chow S.C., Shao J., Wang H. — London: Taylor and Francis, 2003. — 358 p.*

Получено 12.10.15 ■

Яковлева Л.В.<sup>1</sup>, Ткачова О.В.<sup>2</sup>, Сур С.В.<sup>2</sup>, Солобюкова Н.О.<sup>2</sup>, Макаров О.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет МОЗ України, м. Харків

<sup>2</sup>ПАТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум», м. Київ

Yakovlieva L.V.<sup>1</sup>, Tkachova O.V.<sup>1</sup>, Sur S.V.<sup>2</sup>, Solobiukova N.O.<sup>2</sup>, Makarov O.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup>Halychpharm OJSC, Arterium Corporation, Kyiv, Ukraine

### ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТ®

**Резюме.** За матеріалами відкритого рандомізованого дослідження з вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат® (виробництво ПАТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум») у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) проведено фармакоекономічний аналіз за методом «витрати — ефективність». Зроблена порівняльна оцінка ефективності витрат на лікування пацієнтів із ТЧМТ при застосуванні двох схем фармакотерапії: стандартної та комбінованої терапії із застосуванням препарату L-лізину есцинат®. На підставі результатів фармакоекономічного аналізу з подальшим одноваріантним аналізом чутливості до коливання цін на препарати обґрунтований вибір оптимальної схеми лікування. Згідно з результатами фармакоекономічного аналізу застосування препарату L-лізину есцинат® у комплексі зі стандартною терапією є клінічно та економічно більш вигідним, на що вказує висока терапевтична ефективність лікування і значно менша його вартість.

**Ключові слова:** тяжка черепно-мозкова травма, капіляростабілізуючі засоби, фармакоекономічний аналіз «витрати — ефективність».

### PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY USING L-LYSINE AESCINAT

**Summary.** Pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis was conducted according to the materials of open randomized study on the efficacy of L-lysine aescinat (production of Halychpharm OJSC, Arterium Corporation) in patients with severe traumatic brain injury (STBI). There has been carried out a comparative evaluation of the cost-effectiveness of treatment of patients with STBI using two drug regimens: standard and combination therapy with administration of L-lysine aescinat. Choice of optimal treatment regimens was based on the results of pharmacoeconomic analysis followed by univariate sensitivity analysis in terms of drug price fluctuations. According to the pharmacoeconomic analysis results, the use of L-lysine aescinat in conjunction with standard therapy is clinically and economically more advantageous, as indicated by the high therapeutic efficacy of treatment and its significantly lower cost.

**Key words:** severe traumatic brain injury, capillary stabilizers, pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis.