

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАФТИДРОФУРИЛА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

А.Н. Боголепова<sup>1</sup>, Д.Ю. Белоусов<sup>2</sup>, А.Е. Чеберда<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup>ООО «Центр фармакоэкономических исследований»; Россия, 109439 Москва, Волгоградский проспект, 142, стр. 2;

**Контакты:** Анна Николаевна Боголепова [annabogolepova@yandex.ru](mailto:annabogolepova@yandex.ru)

**Цель исследования** – проведение фармакоэкономического анализа эффективности применения нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом.

**Материалы и методы.** В основу работы положены результаты клинических исследований по эффективности, переносимости и безопасности применения нафтидрофурила у больных, перенесших ишемический инсульт. Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов старше 45 лет с впервые возникшим острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

**Результаты.** Прямые медицинские затраты на выбранной когорте пациентов при лечении по схеме действующего на момент исследования стандарта лечения инсульта составили 730 575 189 руб., в случае включения в терапию нафтидрофурила – 476 467 620 руб. Величина минимизации затрат составляет 254 107 569 руб. Непрямые немедицинские затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, при лечении по стандарту лечения инсульта составили 124 156 950 руб., а при применении нафтидрофурила – 64 559 180 руб., что демонстрирует экономическую выгоду последнего. Анализ «Влияние на бюджет» показал, что возможная экономия составит 7,59 %.

**Заключение.** Включение в терапию пациентов с ишемическим инсультом нафтидрофурила является оправданным, так как уменьшает сроки их реабилитации. Благодаря этому достигается положительный экономический эффект, выраженный в снижении как прямых, так и непрямых медицинских затрат на лечение.

**Ключевые слова:** нафтидрофурил, дузофарм®, ишемический инсульт, микроциркуляция, терапия цереброваскулярных заболеваний, вазодилататоры, медикаментозная реабилитация, фармакоэкономика, клинико-экономические исследования, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-86-92

## PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS OF NAFTIDROFURYL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

A.N. Bogolepova<sup>1</sup>, D.Yu. Belousov<sup>2</sup>, A.E. Cheberda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

<sup>2</sup>Center of Pharmacoeconomics Research; Build. 2, 142 Volgograd Av., Moscow 109439, Russia;

**The study objective** is to conduct a pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl effectiveness in patients with ischemic stroke.

**Materials and methods.** The work is based on the results of clinical studies of effectiveness, tolerability, and safety of naftidrofuryl in patients who suffered an ischemic stroke. The study design included data on 1000 patients of 45 and older with first-time acute cerebrovascular disease of ischemic type.

**Results.** Direct medical costs for the chosen patient cohort per the Standard of stroke treatment current at the time of the study were 730 575 189 rubles, in case of naftidrofuryl inclusion they were 476 467 620 rubles. Cost minimization is 254 107 569 rubles. Indirect non-medical costs associated with temporary incapacity for work for treatment per the Standard of stroke treatment were 124 156 950 rubles, and 64 559 180 rubles for naftidrofuryl use which demonstrates the drug's economic benefit. Budget impact analysis has shown that the possible savings constitute 7.59 %.

**Conclusion.** Inclusion of naftidrofuryl into treatment of patients with ischemic stroke is justified as it decreases duration of rehabilitation. This leads to a positive economic effect expressed as decreased direct and non-direct medical costs.

**Key words:** naftidrofuryl, Duzofarm®, ischemic stroke, microcirculation, cerebrovascular disease therapy, vasodilators, medicated rehabilitation, pharmacoeconomics, clinical economic studies, cost minimization analysis, budget impact analysis

### Введение

Цереброваскулярная патология — одна из самых распространенных в клинической медицине, занимает 2-е место в мире среди всех причин смерти, уступая только кардиоваскулярной патологии. Смертность от инсульта занимает 3-е место в структуре общей смертности в мире и 2-е место в России (21,4 %) [1]. Основная доля в структуре заболеваемости инсультом приходится на случаи ишемического инсульта: соотношение ишемических и геморрагических инсультов составляет 5:1 [2].

Социально-экономическая значимость ишемического инсульта наряду с его широкой распространенностью обусловлена высокой степенью инвалидизации. По данным Национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой.

За последние 10 лет заболеваемость и смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличились более чем на 30 % [3]. Европейские стандартизированные показатели заболеваемости инсультом среди лиц трудоспособного возраста в России в 2012 г. составили 0,8 случая на 1 тыс. населения [4].

Таким образом, инсульт влечет огромные социально-экономические потери для общества, обусловленные как высокой стоимостью лечения самого заболевания, так и последствиями, приводящими к временной или стойкой утрате трудоспособности. Стоимость лечения 1 больного инсультом в России составляет 127 тыс. руб. в год. Общий объем только прямых расходов государства на лечение больных с инсультом из расчета 450 тыс. новых случаев в год составляет 57,2 млрд руб. в год [5]. Непрямые расходы на лечение пациентов с инсультом, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта (ВВП) страны, из-за исключения населения и ухаживающих за ними лиц из экономической деятельности составляют в России около 304 млрд руб. в год [6].

Ишемический инсульт обусловлен быстрым по времени снижением гемоперфузии. В ядре ишемии происходит гибель нейронов, но в зоне пенумбры они сохраняют жизнеспособность, находясь в функционально измененном состоянии. Современные нейровизуализационные исследования показали, что пенумбра характеризуется снижением гемоперфузии до 20–40 % от пограничных величин, в то время как в ядре ишемии оно уменьшается до 0–20 % от нормы. Дальнейшие экспериментальные исследования и их сопоставление с патоморфологическими данными показали, что распространение зоны некроза при инсульте, от чего во многом зависит клинический исход заболевания, в значительной мере предсказуемо и зависит от степени сохранения и возможностей улучшения локального мозгового кровотока в зоне пенумбры. Острая гипоксия кроме самостоятельного патогенного действия запускает патобиохимический каскад, включающий

нарушение метаболизма нейромедиаторов, являющийся не менее важным фактором гибели нейронов при инсульте [7]. Все это делает очевидной важность своевременного восстановления кровотока и метаболизма нейромедиаторов при ведении больных с ишемическим инсультом.

Несмотря на большое число препаратов, предназначенных для лечения острого нарушения мозгового кровообращения, ограничения финансирования системы здравоохранения диктуют необходимость рационального подхода к их выбору.

При этом экономически терапия будет целесообразна в том случае, если она клинически эффективна, имеет минимальное число и степень выраженности побочных эффектов, совместима с другими лекарственными препаратами и имеет оптимальную стоимость.

Относительно недавно в российской клинической практике появился нафтидрофурил — блокатор серотониновых 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов, локализующихся в стенках артериол, тромбоцитах, головном мозге. Особенностью нафтидрофурила является его способность к устранению локальной вазоконстрикции, вызванной тромбоцитарным серотонином, в отсутствие тотального вазодилатирующего эффекта. Это позволяет восстановить перфузию ишемизированных тканей, не увеличивая кровенаполнение головного мозга в целом и не вызывая синдрома обкрадывания, который исключает использование других сосудорасширяющих препаратов при церебральных катастрофах. Посредством ингибирования серотониновых 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов тромбоцитов нафтидрофурил ингибирует их агрегацию [8]. В целом препарат восстанавливает гемоперфузию и микроциркуляцию в ишемизированных очагах без влияния на системную гемодинамику.

Дополнительными свойствами нафтидрофурила, оказывающими положительное воздействие на восстановление перфузии ишемизированных тканей, являются его антагонизм по отношению к мощному вазоконстриктору эндотелину-1 и активирующее влияние на фермент синтазу оксида азота II, приводящее к повышению синтеза естественного вазодилататора оксида азота и кровотока, и воздействие на микроциркуляцию крови [9].

Помимо оказания эффектов, связанных с гемоперфузией, нафтидрофурил способен предотвращать повреждение мозга, вызванное ишемией, в частности за счет улучшения нарушенного метаболизма ацетилхолина [10]. Благодаря этому эффекту препарат оказывает выраженное положительное действие на когнитивные функции, что стало причиной его широкого и успешного применения при терапии когнитивных расстройств.

**Цель** настоящего исследования — проведение фармакоэкономического анализа эффективности применения препарата нафтидрофурил у больных, перенесших ишемический инсульт.

### Материалы и методы

Фармакоэкономический анализ проводился на основании отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования» [11]. В основу работы были положены результаты клинических исследований по эффективности, переносимости и безопасности применения нафтидрофурила у больных после ишемического инсульта.

В целях получения результатов был проведен поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 г., посвященных рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям и метаанализам в системах MEDLINE, CochraneLibrary, EMBASE. Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов старше 45 лет с впервые возникшим острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Оценке подвергались как прямые, так и непрямые затраты, связанные с данной патологией. В исследование включались медицинские мероприятия, процедуры и препараты для диагностики, лечения и реабилитации больных с ишемическим инсультом в соответствии со стандартом лечения инсульта. Непрямые немедицинские затраты включали потери бюджета в связи с временной и стойкой нетрудоспособностью, а также пенсии и другие выплаты в связи со стойкой полной нетрудоспособностью.

В связи с тем, что сокращение сроков госпитализации приводит к снижению как прямых, так и непрямых (сокращение периода временной нетрудоспособности) медицинских затрат, именно показатель продолжительности пребывания на каждом из этапов лечения и реабилитации был выбран в качестве «суррогатной» конечной точки.

Были выделены 2 когорты пациентов, одна из которых получала нафтидрофурил в дополнение к основному лечению по стандарту лечения инсульта, другая не получала.

Для проведения расчетов была сформирована модель «Дерево принятия решений», упрощенно отражающая ключевые аспекты терапии и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом. Модель содержала 3 четко выделенных этапа: скорпомощной, госпитальный и реабилитационный. Учитывали как ранние (в острейшем и остром периодах), так и отсроченные летальные исходы. В случае наступления клинически значимых нежелательных явлений нафтидрофурила модель предполагала отмену препарата и продолжение лечения по схеме стандарта. Модель также учитывала возможность наличия у больного дисфагии.

Модель была построена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и включала 2 «Древа принятия решений» (1 – для сценария лечения в соответствии со стандартом, 2 – стандарт с добавлением нафтидрофурила, начиная с окончания проведения экстренных и неотложных мероприятий и до конца лечения). Обобщенный вид модели представлен на рис. 1, 2.

Стоимость препаратов, входящих в стандарты лечения и реабилитации пациентов [12–14], определялась по Государственному реестру предельных отпускных цен [15], по данным аналитической компании IMS Россия за III квартал 2015 г. или открытой информационной службы [www.artekamos.ru](http://www.artekamos.ru) [14]. Учитывали стоимость самого дешевого (в пересчете на 1 мг) генерического препарата. Для нафтидрофурила использовали ориентировочную розничную цену 1 упаковки



Рис. 1. «Дерево принятия решений» для когорты пациентов с добавлением нафтидрофурила



Рис. 2. «Дерево принятия решений» для когорты пациентов, проходящих лечение по стандарту

препарата Дузофарм® 50 мг № 30 – 360 руб., представленного производителем – ООО «ЕСКО ФАРМА».

Также был проведен анализ минимизации затрат, включавший сравнение 2 и более медицинских вмешательств, обладающих одинаковой эффективностью и безопасностью. Употребление препарата влияет на сокращение сроков лечения и реабилитации, что приводит к снижению прямых медицинских затрат. Это можно проследить, оценив разницу прямых медицинских затрат при применении различных способов лечения.

Анализ «Влияние на бюджет» был проведен с учетом полного бюджетного бремени инсульта. Расчет проводился на 100 тыс. населения с учетом превалентности инсульта, была проведена оценка возможности экономии бюджетных средств при включении препарата нафтидрофурил в стандарт лечения инсульта.

**Анализ прямых медицинских затрат (Direct-medical Costs, DC).** Для оценки прямых затрат использовали совокупность стандартов в отношении лечения и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в России [12, 16, 17].

Для расчета стоимости лечебных, диагностических и реабилитационных процедур применяли широкий спектр источников, включая тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2015 г. (МГФОМС) [15], а также прайс-листы реабилитационных центров и государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих платные медицинские услуги [14, 18, 19].

Многообразие источников было обусловлено, в первую очередь, отсутствием единого консолидированного документа, отражающего стоимость каждого из включенных в стандарты методов диагностики, лечения и реабилитации.

**Анализ не прямых немедицинских затрат (Indirect-non-medical Costs, IC).** К непрямым затратам в настоящем исследовании были отнесены:

- потери бюджета в связи с временной нетрудоспособностью;
- потери бюджета в связи со стойкой полной нетрудоспособностью;
- затраты в связи со стойкой полной нетрудоспособностью (пенсионные и компенсационные выплаты и др.).

Расчет влияния нетрудоспособности на ВВП осуществляли на основании данных Федеральной службы государственной статистики [20] в отношении ВВП на 2014 г., а также данных о средней заработной плате в России за 2014 г.

В качестве источника информации о затратах в связи со стойкой полной нетрудоспособностью использовали Федеральный закон от 24.11.1995 № 181 (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».

### Результаты

Обобщенные прямые медицинские затраты на всех этапах лечения и реабилитации пациентов в рамках данной модели, рассчитанные в соответствии с имеющимися стандартами лечения инсульта, на догоспитальном этапе составляют 20 184 руб., на госпитальном – 477 096 руб., на реабилитационном – 18 564 руб. При расчете на выбранной когорте пациентов прямые медицинские затраты при лечении больных по схеме стандарта составили 730 575 189 руб., а в случае включения в терапию нафтидрофурила – 476 467 620 руб. Таким образом, анализ минимизации затрат продемонстрировал, что показатель разницы затрат составляет 254 107 569 руб. То есть анализ минимизации затрат наглядно показал достаточно существенное их снижение в когорте пациентов, получавших нафтидрофурил в дополнение к базовой схеме лечения по стандарту (табл. 1).

**Таблица 1.** Обобщенные прямые медицинские затраты на разных этапах помощи больным с ишемическим инсультом

Этап помощи	Суммарные затраты, руб.	Затраты, руб./сут.
Скоропомощной	20 184	20 184
Госпитальный	477 096	22 718
Реабилитационный	18 564	103

Поскольку на фоне терапии нафтидрофурилом длительность пребывания в стационаре уменьшается на 50,59 %, аналогично снижается и срок временной нетрудоспособности. При проведении терапии по существующему стандарту временная нетрудоспособность составляет 51 000 человеко-дней, в случае включения в терапию нафтидрофурила – 26 519 человеко-дней. Суммарные ежедневные потери по показателю временной нетрудоспособности (оплата 1 дня по больничному листу и потери ВВП) составили 2434,45 руб. Таким образом, было установлено, что непрямые немедицинские затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, для когорты, проходящей лечение по стандарту, составляют 124 156 950 руб., а для когорты с применением нафтидрофурила – 64 559 180 руб., что наглядно демонстрирует существенную экономическую выгоду (табл. 2).

**Таблица 2.** Непрямые немедицинские затраты, связанные с временной нетрудоспособностью

Группа пациентов	Человеко-дни, руб.	Стоимость дня временной нетрудоспособности, руб.	Итого, руб.
Нафтидрофурил	26 519	2 434,45	64 559 180
Терапия по существующему стандарту	51 000		124 156 950

В расчете на 100 тыс. населения, с учетом полного бюджетного бремени инсульта, в когорте больных, пролеченных по стандарту, прямые медицинские затраты составили 146 115 038 руб., непрямые – 637 849 366 руб. Для больных, получавших дополнительную терапию нафтидрофурилом, прямые медицинские затраты составили 95 293 524 руб., непрямые – 628 504 442 руб. Разница между этими показателями демонстрирует возможную экономию бюджетных средств при использовании нафтидрофурила. Анализ «Влияние на бюджет» показал, что возможная экономия составит 7,67 %.

Дополнительные расчеты убедительно продемонстрировали, что увеличение стоимости нафтидрофурила на 25 % не приведет к значимому изменению полученных фармакоэкономических показателей.

В этом случае экономия бюджета составит 7,6 %, что сопоставимо с представленными выше данными.

### Обсуждение

Эффективность нафтидрофурила в терапии цереброваскулярных заболеваний подтверждена в клинических исследованиях. Это было показано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 82 больных инсультом. На фоне терапии нафтидрофурилом отмечалось более выраженное улучшение двигательных функций, ходьбы и повседневной активности. Восстановление при правостороннем поражении было более эффективным, чем при левостороннем, что, возможно, обусловлено корригирующим влиянием нафтидрофурила на одностороннее пространственное игнорирование [21]. В российском исследовании, в котором были проанализированы результаты лечения 650 пациентов (336 женщин и 314 мужчин), перенесших ишемический инсульт [22], Дузофармом® 300 мг/сут доказано, что применение последнего статистически значимо повышало эффективность реабилитации. Так, в группе препарата достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось у 60,9 % больных, в контрольной группе – у 34,2 % ( $p < 0,001$ ). Кроме того, Дузофарм® достоверно повышал уровень бытовой адаптации, улучшал психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов.

В другом исследовании, включавшем пациентов с синдромом умеренного когнитивного расстройства на фоне артериальной гипертензии, Дузофарм® в дозировке 300 мг/сут показал безопасность и эффективность в отношении улучшения когнитивных функций и эмоционального состояния [23]. Кроме того, наблюдалась хорошая переносимость нафтидрофурила в комбинации с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, статинами, антитромботическими), что немаловажно, так как многие вазоактивные церебропротекторы сложно сочетать с антиагрегантами, составляющими основу профилактики инсульта. Дузофарм также сочетается и не обладает лекарственным взаимодействием с препаратами, назначаемыми в качестве базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что, учитывая коморбидность и возраст больных инсультом, имеет важное значение. В этой же работе были подтверждены клинически значимые анксиолитический и антидепрессивный эффекты нафтидрофурила, которые также актуальны для пациентов с инсультом ввиду широкого распространения и высокой клинической значимости феномена постинсультной депрессии.

Таким образом, нафтидрофурил как по результатам ранее проведенных исследований, так и по итогам настоящего фармакоэкономического анализа обладает существенными преимуществами в отношении эффективности терапии наиболее социально значимого в России неврологического заболевания – инсульта.

Сокращение средних сроков пребывания в больнице после острого инсульта (койко-дни) на 50,9–52,8 % при использовании нафтидрофурила [24, 25] свидетельствует в пользу перспективности его включения в практику ведения пациентов при ишемическом инсульте как терапии, способной сократить сроки реабилитации.

Безусловно, подобный клинический эффект препарата оказывает прямое влияние и на фармакоэкономике: в частности, в рассматриваемой когорте пациентов было показано снижение всех расходов на лечение в первый год после инсульта на 10,6 % [26].

Препарат демонстрирует достаточно хорошую переносимость: частота отмены из-за нежелательных явлений в контексте лечения ишемических инсультов составляет 2,85 % [27]. Важным является отсутствие влияния нафтидрофурила на систолическое, диастолическое или среднее артериальное давление, доля сердечно-сосудистых неблагоприятных событий также была ниже в группе, получавшей нафтидрофурил, по сравнению с плацебо [28].

В настоящий момент препараты, относящиеся к классу вазодилататоров, не входят в российские

стандарты лечения инсульта [12, 16, 17]. В то же время с учетом накопленного международного опыта и данных по фармакоэкономическим преимуществам можно сделать вывод, что использование нафтидрофурила может быть весьма целесообразным. В России присутствует единственный препарат нафтидрофурила – Дузофарм® (ООО «ЕСКО ФАРМА»).

### Заключение

Таким образом, нафтидрофурил является эффективным препаратом в терапии ишемического инсульта, увеличивающим темпы восстановления нарушенных функций. Включение нафтидрофурила в схему лечения больных, перенесших инсульт, экономически оправдано благодаря тому, что позволяет сократить как прямые, так и не прямые медицинские затраты, снизить бюджетное бремя. Учитывая актуальность проблемы инсульта в России и бюджетные ограничения на терапию таких больных, возможность оптимизации ведения пациентов с данной патологией с помощью нафтидрофурила заслуживает рассмотрения и внедрения в широкую клиническую практику.

*Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «ЕСКО Фарма», однако это не оказало влияния на полученные результаты.*

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. Русский медицинский журнал 2008;16(12):164–4. [Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2008;16(12):164–4. (In Russ.)].
2. Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме. Фундаментальные исследования 2012;4(1):123–8. [Spirin N.N., Korneeva N.N. Data of hospital register of stroke in Kostroma. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research 2012;4(1):123–8. (In Russ.)].
3. World Health Organization: World health report 2004-changing history. Geneva: World Health Organization, 2004.
4. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.ру 2013;5(83):7–12. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ischemic stroke. Current state of the problem. Doktor.ru = Doctor.ru 2013;5(83):7–12. (In Russ.)].
5. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. [Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. Stroke. A guide for physicians. Moscow: MIA, 2014. (In Russ.)].
6. 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 L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in the regions of the Russian Federation (results of the territorial-population registry 2009–2014). Consilium Medicum 2016;18(9):8–11. (In Russ.)].
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(8):1–11. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the active joint action. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2007;107(8):1–11. (In Russ.)].
8. Гинсберг М.Д. Новое в патофизиологии ишемии головного мозга: пенумбра, экспрессия генов, нейропротекция. Stroke. Российское издание 2004;(1):76–82. [Ginsberg M.D. New in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection. Stroke. Rossiyskoe izdanie = Stroke. The Russian edition 2004;(1):76–82. (In Russ.)].
9. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A. et al. Naftidofyryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. Free Radic Biol Med 2003;34(5):616–25. PMID: 12614850.
10. Taguchi T., Takaqi N., Miyake K. et al. Effects of naftidofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions. Exp Brain Res 1994;99(1):7–16. PMID: 7925797.
11. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163. Доступно по: [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). [The branch standard “Clinical and economic studies. General provisions” the Order of Ministry of Health of the Russian Federation dated

- 27.05.2002 No. 163. Available at: [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (In Russ.).
12. Стандарт скорой медицинской помощи при инсульте (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20.12.2012 № 1282н). [Standard of emergency medical care in stroke (Approved by the order of Ministry of health and social development of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1282н). (In Russ.)].
  13. Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. [The state register of maximum sale prices. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. (In Russ.)].
  14. Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Боголепова А.Н. Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила при хронической ишемии мозга. Качественная клиническая практика 2016;(2):29–37. [Cheberda A.E., Belousov D.Yu., Bogolepova A.N. Pharmacoeconomic analysis naftidrofuryl in chronic cerebral ischemia. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice 2016;(2):29–37. (In Russ.)].
  15. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 12.08.2015 № 673 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.05.2015 № 383». [The order of Department of health of Moscow from 12.08.2015 No. 673 “About modification in the order of Department of health of Moscow 18.05.2015 No. 383”. (In Russ.)].
  16. Стандарт медицинской помощи больным инсультом (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.2004 № 236. [The standard of care of stroke patients (Approved by the order of Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 22.11.2004 No. 236. (In Russ.)].
  17. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи) (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01.08.2007 № 513). [Standard of care the stroke patients (in secondary care) (Approved by the order of Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 01.08.2007 No. 513). (In Russ.)].
  18. Онлайн-ресурс Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: [https://www.cito-priorov.ru/page\\_for\\_patient\\_uc.php?price=all](https://www.cito-priorov.ru/page_for_patient_uc.php?price=all). [Online resource of the Federal state budgetary institution “Central scientific research Institute of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://www.cito-priorov.ru/page\\_for\\_patient\\_uc.php?price=all](https://www.cito-priorov.ru/page_for_patient_uc.php?price=all). (In Russ.)].
  19. Онлайн-ресурс Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства. Доступно по: <http://www.pomc.ru/price-list-na-uslugi/13348>. [Online resource of the Federal budgetary health care institution “Volga regional medical center” of Federal Medical-Biological Agency. Available at: <http://www.pomc.ru/price-list-na-uslugi/13348>. (In Russ.)].
  20. Leher P., Comte S., Gamand S., Brown T.M. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. J Cardiovasc Pharmacol 1994;23 Suppl 3:S48–52. PMID: 7517478.
  21. Capon A., Leher P., Opsomer L. Naftidrofuryl in the treatment of subacute stroke. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16 Suppl 3:S62–6. PMID: 1369722.
  22. Ковальчук В., Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта. Врач 2015;(9):52–4. [Koval'chuk V., Tokareva E. Drug rehabilitation as an opportunity to improve the functional status of patients after a stroke. Vrach = Physician 2015;(9):52–4. (In Russ.)].
  23. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гишина Д.А. и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. Медицинский совет 2017;(1S):22–6. [Parfenov V.A., Lokshina A.B., Gishina D.A. et al. Application naftidrofuryl at moderate vascular cognitive disorders. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2017;(1S):22–6. (In Russ.)].
  24. Admani A.K. New approach to treatment of recent stroke. Br Med J 1978;2(6153):1678–9. PMID: 367511.
  25. Steiner T.J., Clifford R.F. Randomised double-blind placebo controlled clinical trial of naftidrofuryl in hemiparetic CT-proven acute cerebral hemisphere infarction. R Soc Med Int Congr Symp Ser 1986;99:85–98.
  26. Steiner T.J. Naftidrofuryl after acute stroke: a review and a hypothesis. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(3):58–61. PMID: 1369721.
  27. De Backer T., Vander Stichele R., Leher P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. BMJ 2009;338:b603. DOI: 10.1136/bmj.b603.
  28. Leonardi-Bee J., Steiner T., Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005478. DOI: 10.1002/14651858.CD005478.pub2. PMID: 17443593.