

Вальпроевая кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков

С.К. Зырянов¹, С.Р. Болдырева²

¹ – Российский государственный медицинский университет, г. Москва

² – Детская городская больница №1, г. Санкт-Петербург

Эпилепсия для нашей страны представляет собой большую медицинскую проблему с отчетливой социально-экономической компонентой, требующую не менее 14 млрд руб. в год затрат общественного здравоохранения [1]. Существенная роль в стоимости болезни принадлежит современным противоэпилептическим средствам, являющимся, по сути, «фармакологическим протезом» для больного. Понятно желание снизить расходы, удешевив лечение за счет воспроизведенных (генерических) форм препаратов, хорошо зарекомендовавших себя по эффективности и переносимости. Одним из таких средств является вальпроевая кислота (вальпроат), которая на протяжении многих лет по праву считается одним из первых лекарственных препаратов, которые назначаются больным с разными формами эпилепсии, как во взрослой, так и в педиатрической практике [2, 3]. За более чем 40-летнюю историю применения вальпроевой кислоты создано большое количество генериков, что с одной стороны обеспечило доступность этого препарата, но породило и достаточно много вопросов — с другой. Одной из острых проблем является проблема терапевтической эквивалентности генериков оригиналу. Во взрослой практике прямое сравнение пролонгированных форм оригинального препарата и его генериков, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, показало худшую эффективность некоторых воспроизведенных средств, потребовавшую увеличения дозировки, что вызывало ухудшение переносимости [4]. Подобный подход к изучению генерических препаратов не реализован в детской и подростковой практике. Именно эти категории больных наиболее чувствительны к увеличению дозы и к возникающим нежелательным лекарственным реакциям [5].

Специалисты предупреждают об опасности подхода переключения с оригинальных на генерические противоэпилептические препараты только на основании утилитарных (упаковка за упаковку) представлений об их стоимости. Не все генерики демонстрируют равную эффективность, особенно при их назначении вместо

оригинальных средств после стабилизации состояния и прекращения припадков [6]. Особенно это актуально для вальпроевой кислоты, когда в 20 % случаев после перевода с оригинального препарата на генерик больные вынуждены снова получать оригинальный препарат, поскольку его эффективность выше [7]. Причина столь частого возврата к оригиналу кроется, по-видимому, в том, что препараты-копии отличаются худшей фармакокинетикой [8]. Отсюда и неадекватность дозирования, клинически визуализируемая более чем скромными результатами лечения, ухудшением качества жизни и прогрессированием эпилепсии. При применении генериков следует быть готовым к максимальной индивидуализации лечения, повышению врачебного контроля и более тщательного наблюдения за нежелательными лекарственными реакциями.

Первые клинические сопоставления оригинальной и генерических форм вальпроата, проведенные отечественными специалистами у взрослых, подтвердили, что препараты с разной фармакокинетикой клинически не могут быть тождественны. Так, в частности, при замене оригинального вальпроата на генерик возникали неблагоприятные изменения в течении судорожного синдрома, доказанные в том числе и с помощью инструментальных методов наблюдения [9]. Подобные исследования противоэпилептических препаратов у детей и подростков не проводились, тем не менее, они актуальны для процесса принятия решения о государственном возмещении за лекарства. По сути, речь должна идти о том, что оплате подлежит экономически оправданный результат лечения, а не стоимость пусть и менее дорогих, но и менее эффективных препаратов. Особенно в тех случаях, когда речь идет о таких декретированных и уязвимых группах больных, как дети и подростки.

Поэтому целью нашего ретроспективного исследования было клинико-экономическое сопоставление оригинальной и генериковой пролонгированных форм вальпроевой кислоты у подростков с фокальной эпилепсией.

Материалы и методы

Проанализированы амбулаторные карты 200 подростков с подтвержденной фокальной эпилепсией, состоящих на учете в лечебных учреждениях в Санкт-Петербурге, Волгограде, Краснодаре и Ставрополе, получавших оригинальный вальпроат Депакин хроно (Санofi Винтроп Индустрия, Франция) или генерик Конвулекс (Герот Фармацойтика Гмбх, Австрия). Оценивались монотерапия и комбинированное лечение, дозировки препаратов, динамика возникновения приступов на фоне фармакотерапии, частота и длительность госпитализаций, периодичность амбулаторного наблюдения и количество вызовов скорой и неотложной помощи в связи с судорожным синдромом за последний год, продолжительность межприступного периода. В качестве критерия эффективности было определено отсутствие приступов в течение полугода, предшествующего анализу. Определялись следующие

экономические показатели — прямые расходы (ПР), включавшие стоимость противоэпилептической фармакотерапии по средневзвешенным ценам на препараты в аптеках г. Москвы [10], госпитализаций, вызовов скорой и неотложной помощи, амбулаторных визитов по Программе Государственных гарантий [11] с расчетом коэффициента «стоимость/эффективность» по формуле CER=общие прямые расходы/эффективность. ПР на комбинированную фармакотерапию определялись на 1 больного по формуле:

$$ПР_k = ССД_1 \times ЧН_1 + ССД_2 \times ЧН_2 + \dots + ССД_n \times ЧН_n, \text{ где}$$

- ПР_к — прямые расходы на комбинированную терапию в сутки,
 ССД — стоимость средней суточной дозы препарата,
 ЧН — частота назначения препарата в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Таблица 1

Характеристика групп

Параметр	Депакин хроно (n=100)	Конвулекс таблетки пролонгированного действия (n=100)
Пол		
Мужской	59	52
Женский	41	48
Средний возраст (лет)	16,2±1,8	15,9±1,4
Средняя длительность заболевания (лет)	8,1±2,9	8,3±3,6
Средняя длительность приема препарата к моменту оценки (мес.)	77,1±16,4	81,2±14,5
Средняя дозировка к моменту оценки (мг/сут)	905±31	998±46
Количество переводов на препарат	26	31
Количество комбинированной терапии	14*	30*
	(OR=0,36 [0,17—0,33])	
Из них у тех, кто был переведен на этот препарат	8	19
Частота приступов в месяц до назначения препарата	9,77±2,3	8,34±3,9
Средняя частота приступов в месяц за последние полгода	2,06±1,1 ^a	3,17±2,2 ^a
Минимально-максимально	0—20	0—40
Средняя динамика частоты приступов до начала лечения и на момент анализа	-7,47	-5,17
Количество больных без приступов в течение последнего полугодия	80*	61*
	(OR=2,55 [1,35—4,81])	
Из них на монотерапии (% от числа больных без приступов)	79 (98,8%)**	49 (80,3%)**
	(OR=19,34 [2,43—153,46])	
Количество вызовов скорой и неотложной помощи за последний год	1	17
Количество госпитализаций за последний год	2	17
Количество дней госпитализации за год	10	85
Количество амбулаторных визитов в год	2,4±0,8	3,0±0,9
Медиана бесприступного периода (мес.)	49	41

Примечание.

* Различия между группами p<0.05

** Различия между группами p<0.01

^a p<0.01 по сравнению с периодом до назначения препарата

Все ПР на фармакотерапию определялись по формуле:

$$ПР_{фт} = ПР_{м} \times ЧН_{м} + (ПР_{м} + ПР_{к}) \times ЧН_{к}, \text{ где}$$

- $ПР_{м}$ — суточная стоимость монотерапии,
 $ЧН_{м}$ — частота монотерапии в общей группе,
 $ПР_{к}$ — прямые расходы на комбинированную терапию в сутки,
 $ЧН_{к}$ — частота назначения комбинированной терапии в общей группе.

Общие ПР определялись как сумма ПР расходов на всю фармакотерапию, амбулаторные визиты, госпитализации, вызовы скорой и неотложной медицинской помощи за календарный год.

Параметр «количество больных, которые необходимо пролечить для достижения равного эффекта» (Number Needed to Treat — NNT) высчитывался общепринятым методом [12].

Эффективность вложений рассчитана как ПР у пациентов, у которых был достигнут эффект к ПР у больных без эффекта. В качестве альтернативного сценария искусственно смоделирована ситуация, когда эффективность сравниваемых препаратов одинакова, с определением ПР и их сравнения. Для верификации полученных клинических данных использовано соотношение шансов (Odds Ratio), снижение абсолютного и относительного рисков (Absolute Risk Reduction — ARR, Relative Risk Reduction — RRR) [12]. Статистическая обработка произведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты

Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, продолжительности заболевания, что позволило провести корректный анализ (табл. 1). Количество переводов на соответствующий препарат вследствие неэффективности предшествующей терапии было осуществлено с одинаковой частотой, однако, комбинированное лечение в группе Конвулекса проводилось достоверно чаще (больше, чем в группе Депакина в 2,1 раза), в том числе в 2,4 раза чаще вальпроат добавлялся вторым компонентом к ранее назначенному средству. Косвенно эти обстоятельства могут характеризовать большую клиническую эффективность оригинального вальпроата. При этом среднесуточная дозировка Конвулекса была выше, чем Депакина на 10,3%. По сравнению с периодом до назначения вальпроата частота приступов к моменту фиксации данных существенно уменьшилась, что подтверждает высокую эффективность вальпроата.

Эффективность Депакина достоверно выше в сравнении с Конвулексом, что подтверждается большим числом больных, у которых отсутствовали приступы эпилепсии в течение последнего полугодия перед анализом данных (на 31,1%). Депакин в сравнении с Конвулексом существенно уменьшает вероятность эпилептических приступов (ARR 19%, RRR 31%, $p < 0.05$). Причем прак-

тически все больные без приступов получали монотерапию Депакином, в то время как среди таких же больных, получавших Конвулекс, только 80,3% принимали только один препарат. В целом медиана межприступного периода в группе Депакина была на 8 месяцев больше, чем в группе Конвулекса.

Меньшая эффективность генерика доказывается также и большим количеством вызовов скорой и неотложной помощи, госпитализаций, дней, проведенных в стационаре, амбулаторных визитов за год, предшествующий анализу.

Таким образом, Депакин хроно обладает большей клинической эффективностью в сравнении с Конвулексом, оцененной по частоте эффективной монотерапии, процентному соотношению больных без приступов эпилепсии, длительности межприступного периода и частоте медицинской помощи.

Утилитарная стоимость (мг за мг) оригинального вальпроата выше, чем генерика, на 39,3% (табл. 2). С учетом различий в дозировках, разница в среднесуточной стоимости Депакина и Конвулекса несколько уменьшается — 25,9%, тем не менее она сохраняется. Для подсчета $ПР_{к}$ использованы стоимости суточной дозы каждого компонента и учтена его ЧН по группам (табл. 3). С учетом дисперсии препаратов, примененных для комбинированной терапии, ее стоимость различалась — в группе Конвулекса она была дороже на 1 больного, получавшего комбинацию, на 32,2%. Именно поэтому разница в стоимости $ПР_{фт}$ между группами изменилась и стали очевидны экономические преимущества Депакина перед Конвулексом (табл. 2).

$ПР_{фт}$ для группы Депакина рассчитаны как 26,61 руб. $\times 0,86 + (26,61 \text{ руб.} + 58,13 \text{ руб.}) \times 0,14$, для группы Конвулекса — $21,12 \text{ руб.} \times 0,7 + (21,12 \text{ руб.} + 76,88 \text{ руб.}) \times 0,3$.

Расчетная годовая стоимость лечения в группе Депакина составляет 14 454 руб./больной, что меньше расходов на аналогичный период лечения в группе Конвулекса на 2 351,7 руб.

Вместе с тем, при добавлении к этим цифрам годичной стоимости амбулаторных визитов, вызовов скорой и неотложной помощи, дней, проведенных в стационаре, которые больше при использовании генерика, разница в ПР между группами становится еще больше (табл. 2, рис. 1). Показатель NNT для Конвулекса, отражающий количество больных, которое надо пролечить для получения одного такого же результата, как и на Депакине, был в 5 раз больше.

Параметр CER для Депакина на 11 842 руб. меньше, чем для Конвулекса, что однозначно указывает на экономические преимущества оригинального препарата вследствие его большей эффективности (табл. 2, рис. 1). Средняя стоимость одного месяца лечения была положена в основу расчета затрат при альтернативном сценарии, в котором длительность бесприступного периода искусственно уравнена в группах до максимального значения в 49 мес. (как в группе Депакина). Оказалось, что и в этом случае, стоимость «удержания от приступов» с использо-

Таблица 2

Фармакоэкономическое сравнение двух режимов противоэпилептической фармакотерапии

Параметр	Группа Депакина	Группа Конвулекса
Средневзвешенная стоимость упаковки, руб.	500 мг № 30 441	500 мг № 50 529
Медиана стоимости 1 мг, руб.	0,0294	0,0211
Медиана стоимости монотерапии, руб./сут	26,61	21,12
Средняя стоимость второго компонента комбинированной терапии, руб./больной с комбинированной терапией/сут; (ПР _к)	58,13	76,88
Средняя стоимость противоэпилептической терапии, руб./больной/сут; (ПР _{фт})	37,74	44,18
Средняя годовая стоимость противоэпилептической терапии, руб./больной	13 775,0	16 126,7
Стоимость амбулаторного визита по программе Госгарантий, руб.	218,1	218,1
Стоимость амбулаторных визитов за год, руб./больной	523,44	654,3
Стоимость вызова скорой помощи по программе Госгарантий, руб.	1710,1	1710,1
Стоимость вызовов скорой помощи за год, руб./больной	17,1	290,7
Стоимость койко-дня по программе Госгарантий, руб.	1380,6	1380,6
Стоимость госпитализации в год, руб./больной	138,06	1 173,51
Общая стоимость противоэпилептического лечения в год, руб./больной; (ПР)	14 454,1	18 245,21 (+3 791,11)
NNT	1	5
CER, руб.	18 067,5	29 910,2 (+11 842,7)
Средняя стоимость фармакотерапии недоступного периода при альтернативном сценарии, руб./больной	59 020,9	74 501,3
Количество больных, которое можно было бы пролечить на одинаково отпущенные средства для обеспечения максимального межприступного периода	126 (+ 26)	100
Эффективность вложений, в год, в рублях	4,0	1,56

ванием Конвулекса больше, чем для Депакина. Практическая интерпретация этого показателя следующая: если средства, отпущенные на лечение 100 больных в течение 49 месяцев генериком вальпроата, были бы направлены на фармакотерапию Депакином, то стало бы возможным лечить 126 подростков больных эпилепсией.

Эффективность вложений в фармакотерапию за полгода, определенная как отношение стоимости у тех, у кого приступов не было, к таковой у тех, у кого припадки сохранялись, при применении оригинального вальпроата была выше, чем для генерика. Каждый вложенный в Депакин рубль должен принести 3 руб. экономической отдачи, в то время как для Конвулекса этот показатель составляет 56 коп. (табл. 2). Несомненно, что эти прогнозные значения должны учитываться при выборе стратегии противоэпилептического лечения.

Полученные данные о большей экономичности оригинального вальпроата согласуются с результатами клиничко-экономического анализа, проведенного в других странах с иными генерическими формами данного препарата. Оправданным считается подход, когда назна-

чение генерических препаратов осуществляется только после получения данных не только о фармацевтической, но и о клинической эквивалентности, о чем дается соответствующее заключение регулятивных органов [13].

К тому же следует отметить, что эпилепсия считается высокочрезвычайно затратным заболеванием именно потому, что расходы на лекарственное лечение составляют лишь малую часть социальных затрат, основная порция которых приходится на так называемые непрямые стоимости — недополучение общественно полезного продукта, переквалификацию инвалидов и т. п. [14]. К тому же получение стойких результатов противоэпилептического лечения особую важность приобретает для молодого поколения, поскольку эффективность препаратов именно в этот период служит залогом материального и общественно-благополучия в будущем [15]. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости тщательного взвешивания целесообразности назначения подросткам с эпилепсией генериков вальпрооевой кислоты вместо ее оригинального препарата как с гуманитарной, так и с экономической точек зрения.

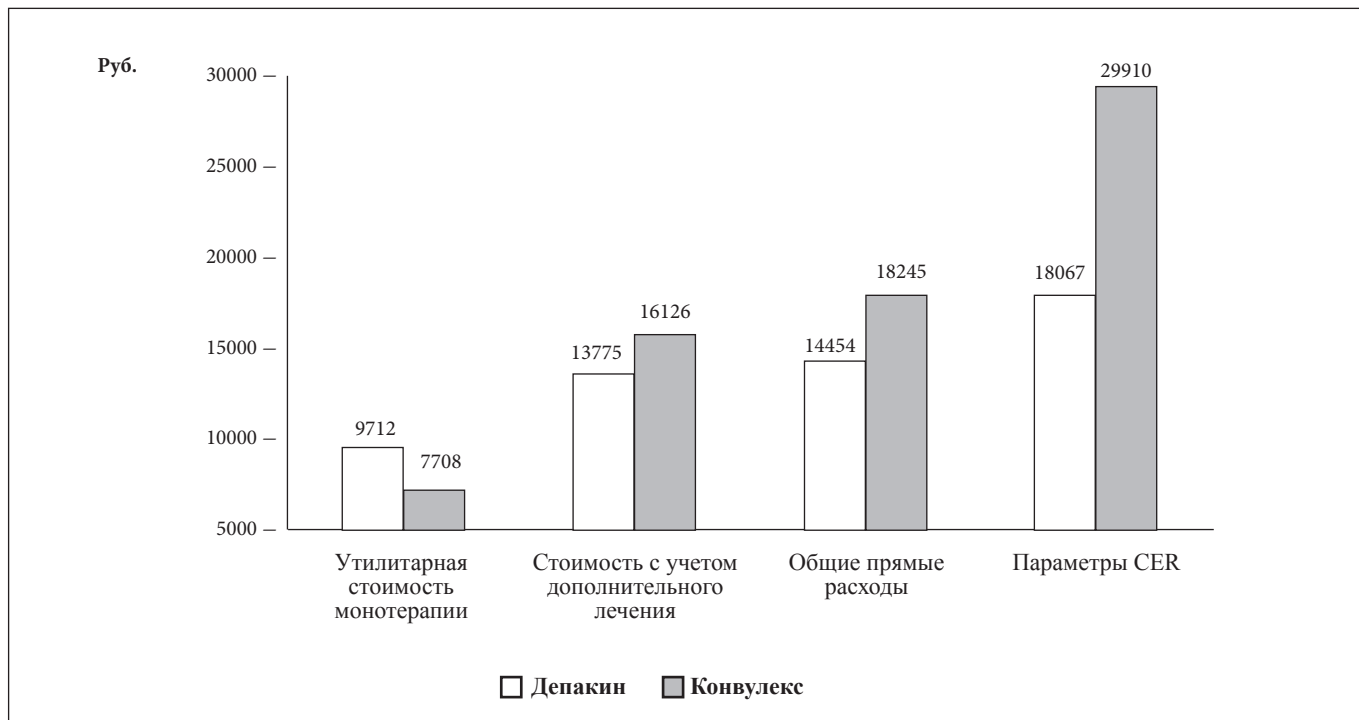


Рис. 1. Результаты фармакоэкономического анализа оригинального и генерического вальпроата при лечении эпилепсии в течение года (на 1 больного) (цифры округлены)

Таблица 3

Параметры стоимости комбинированной терапии

Параметр	Стоимость суточной дозы (руб.)	Группа Депакина		Группа Конвулекса	
		Комбинации (n, %)	Стоимость суточной дозы (руб./больной)*	Комбинации (n, %)	Стоимость суточной дозы (руб./больной)*
Из них		14		30	
Ламиктал 200 мг/сут	100,8	1 (7,2%)	7,26	5 (16,7%)	16,83
Топамакс 200 мг/сут	176,34	3 (21,4%)	35,8	6 (20,0%)	33,46
Тореал 200 мг/сут	44,29	3 (21,4%)	9,47	2 (6,7%)	2,96
Финлепсин-ретард 800 мг/сут	15,68	2 (14,2%)	2,22	4 (13,3%)	2,09
600 мг/сут	11,76	3 (21,4%)	2,52	3 (10,0%)	1,18
400 мг/сут	7,92	1 (7,2%)	0,57	2 (6,7%)	0,53
200 мг/сут	3,96	1 (7,2%)	0,29	1 (3,3%)	0,13
Топсавер 200 мг/сут	100,0	—	—	4 (13,3%)	13,3
Трилептал 1200 мг/сут	64,0	—	—	3 (10,0%)	6,4
ВСЕГО (руб./больной)*			58,13		76,88

Примечание. * — усредненная стоимость комбинированной фармакотерапии у 1 больного.

Выводы

Клинико-экономический анализ оригинального вальпроата и его генерика свидетельствует об отсутствии экономических преимуществ замены Депакина хроно на Конвулекс в лечении эпилепсии у подростков.

Вследствие меньшей эффективности по предупрежде-

нию приступов, что подтверждается, в том числе, необходимостью в большей суточной дозировке, потребностью в комбинированной фармакотерапии, более частыми амбулаторными посещениями больных, их госпитализацией, проанализированный генерический вальпроат менее экономически оправдан к применению при эпилепсии подростков, чем оригинальный препарат.

Расчётное число подростков, больных эпилепсией, которых можно эффективно лечить на одни и те же средства, больше при выборе стратегии с применением оригинального вальпроата в сравнении с генериком.

Фармакоэкономический анализ должен быть учтен при принятии решения о планировании расходов общественного здравоохранения для лечения эпилепсии подростков.

Ограничения исследования

Ретроспективный анализ имеет некоторые ограничения, связанные с определением сравнительной эффективности и переносимости в динамике, что диктует необходимость проведения проспективных сравнительных исследований оригинального и генерических вальпроатов для подтверждения полученных результатов.

Литература

1. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С. и соавт. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России//Качественная клиническая практика. — 2004. — № 4. Спецвыпуск. — 89 с.
2. Ruiz-Giménez J., Sánchez-Alvarez J. C., Cañadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J. Andalusian Epilepsy Society Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities//Seizure. 2010;19 (7):375—382
3. Verrotti A., Loiacono G., Coppola G. et al. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy//Expert Opin Pharmacother. 2011;12 (2):175—194
4. Авакян Г. Н., Олейникова О. М., Хромых Е. А. и соавт. Терапия эпилепсии пролонгированными формами вальпроевой кислоты в условиях поликлинической сети//Эпилепсия. 2009; N1:31—38.
5. Hollingworth S. A., Eadie M. J. Antiepileptic drugs in Australia: 2002—2007//Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19 (1):82—89.
6. Jobst B. C., Holmes G. L. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost?//CNS Drugs. 2004;18 (10):617—628.
7. Andermann F., Sheng Duh M., Gosselin A., Paradis P. E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes//Epilepsia, 2007;48 (3); P.464—446.
8. Соколов А. В., Белоусов Ю. Б., Тищенко И. Ф., Власов П. Н. Особенности фармакокинетики пролонгированных лекарственных форм вальпроевой кислоты, применяемых в России//Атмосфера. Нервные болезни. 2009;3:31—36.
9. Рогачева Т. А., Мельникова Т. С., Петрухин А. С. и соавт. О взаимозаменяемости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилепсии//Лечащий врач. — 2008;6:90—92.
10. www.medlux.ru
11. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г., Постановление Правительства РФ № 782 от 4 октября 2010 г.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. — 350 с.
13. Berg M. J., Gross R. A., Tomaszewski K. J. et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures//Neurology. 2008;71 (7):525—530.
14. Metcalfe A., Jetté N. Medical and employment-related costs of epilepsy in the USA//Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10 (6):645—647.
15. Beecham J., Snell T., Perkins M., Knapp M. Health and social care costs for young adults with epilepsy in the UK//Health Soc Care Community. 2010;18 (5):465—473.