

Клинико-экономический анализ лекарственной формы вальпроата в виде микрогранул при эпилепсии больных младшего возраста

Зырянов С. К.,¹ Болдырева С. Р.²

¹ — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

² — Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Эпилепсия для нашей страны представляет серьезную медицинскую проблему с отчетливой социально-экономической компонентой, требующую не менее 14 млрд руб. в год затрат общественного здравоохранения [1]. Однако расходы общества при этом заболевании у детей оценить очень сложно, вследствие трудностей учета многих показателей. Тем не менее, очевидно, что эффективная противоэпилептическая фармакотерапия, улучшающая качество жизни ребенка, предупреждающая развитие ментальных нарушений, уменьшающая количество госпитализаций и снижающая необходимость ухода за больным со стороны родителей или опекунов, будет способствовать сохранению ресурсов общественного здравоохранения. Вальпроат считается одним из основных фармакологических корректоров эпилепсии у детей и подростков, обладающим также высоким профилем безопасности и экономической эффективностью [2, 3]. Фармакоэпидемиологические исследования показывают, что, несмотря на внедрение новых препаратов, вальпроат удерживает высокую долю в назначениях неврологов при эпилепсии у детей (рис. 1) [4].

В европейских странах в течение 5 лет у детей в возрасте 2–11 лет вальпроат стабильно удерживает 54–55% рынка возмещаемых антиконвульсантов в этой возрастной категории [5]. Таким образом, налицо феномен удержания вальпроата на высокой планке фармацевтического рынка, что связано не только с его эффективностью и переносимостью, но и с постоянно обновляющимся арсеналом лекарственных форм, адресованных различным группам больных, в том числе и детям.

С момента внедрения в лечебную практику в 1967 г. было предложено много различных ле-

карственных форм вальпроата, ставивших целью улучшение приверженности больных к терапии, повышение ее эффективности и переносимости. Существенным прорывом на этом пути стало производство и применение таблеток вальпроата замедленного высвобождения, что избавило больных от необходимости многократного приема и минимизировало нежелательные лекарственные реакции [6, 7]. Однако, эти лекарственные формы не вполне адаптированы для детей, поскольку величина, плотность и вкус таблеток не всегда способствуют безупречному их проглатыванию, к тому же дозирование в зависимости от массы тела ребенка затруднено. Передозировка вальпроата, к которой наиболее чувствительны именно дети, может сопровождаться нарастанием нежелательных побочных эффектов [8]. До недавнего времени выход из положения лежал в плоскости применения жидкого вальпроата, что позволяло осуществлять более корректное дозирование. В то же время, необходимость многократного приема в сутки может потенциально негативно восприниматься родителями, воспитателями дошкольных учреждений и влиять на регулярность применения и, как следствие, эффективность препарата.

Инновационным средством, обращающимся на отечественном рынке в течение последних нескольких лет, является вальпроат в виде гранул пролонгированного действия (Депакин Хроносфера, производства Санофи Винтроп Индустрия, Франция). Особенностью этой лекарственной формы являются микрогранулы, защищенные от повреждающего действия желудочного сока, высвобождающиеся в тонком кишечнике. Фактически рассматриваемая лекарственная форма представляет собой другой препарат вальпрооевой кислоты — Депакин

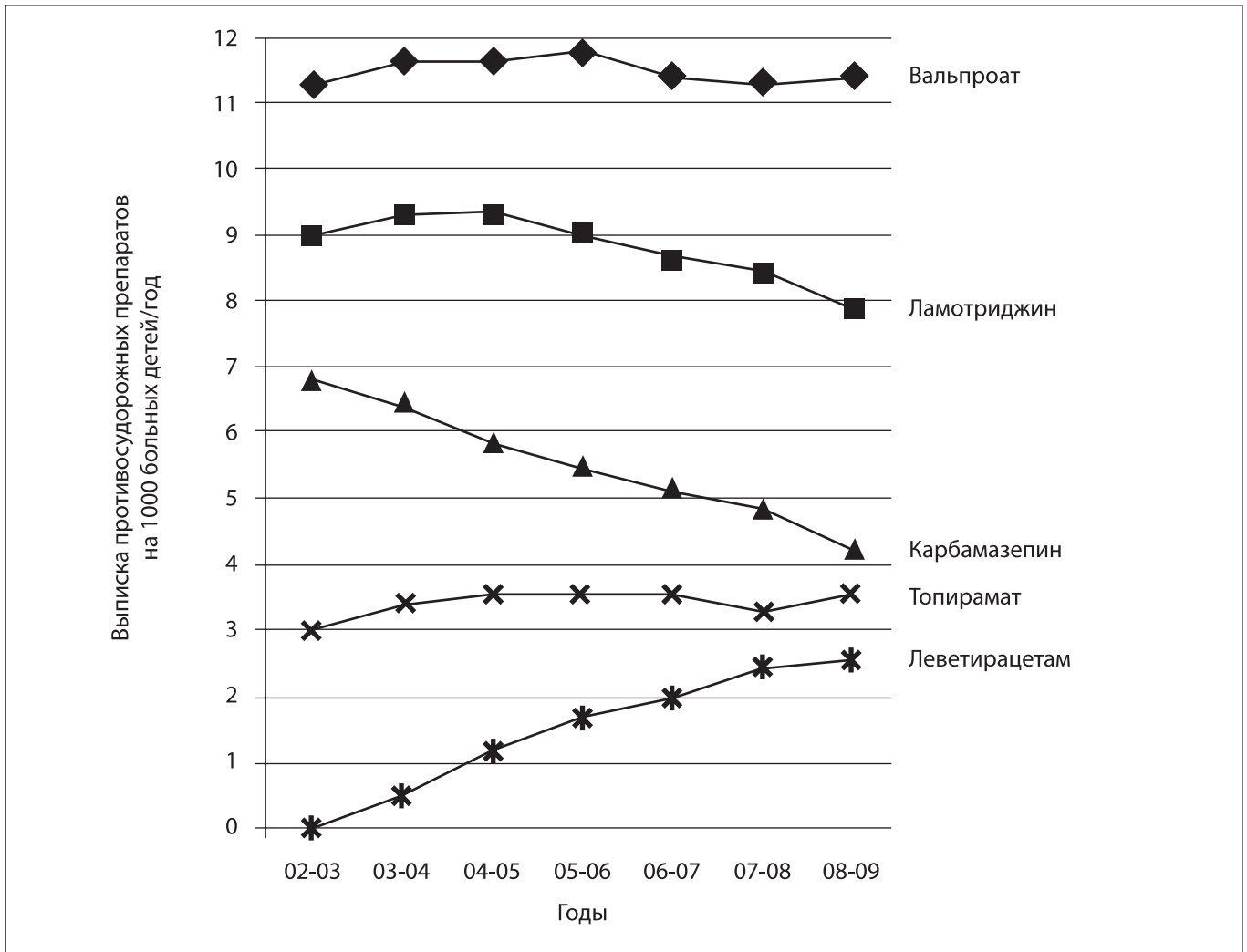


Рис. 1. Динамика назначений антиконвульсантов детям в 2002—2009 гг. в Австралии

Хроно — как бы «разбитый» на миллионы частичек, каждая из которых покрыта своей собственной оболочкой. Основным побудительным мотивом создания препарата в виде микрогранул было обеспечить точное дозирование у детей (мг/кг массы тела, чего, как уже было сказано выше, трудно достичь при использовании таблеток), облегчить проглатывание лекарства (что может быть полезно и у больных старших возрастных групп, испытывающих затруднение при глотании), возможность сделать вкус индифферентным. Последнее обстоятельство важно для детской практики, поскольку добавление микрогранул в привычную любимую ребенком пищу, абсорбция которой не влияет на всасывание хроносфер, позволяет сделать прием препарата максимально комфортным и необременительным для больного.

Абсолютно идентичная таблеткам пролонгированного действия фармакокинетика микрогранул (одинаковые объемы распределения, время установ-

ления пиковой и поддержание стабильной концентрации в плазме крови, площади под кривой «концентрация-время», периоды полувыведения и др.) стала ключевым фактором рекомендации замены таблеток «хроно» на микрогранулы «хроносферы» в эквивалентных дозировках у детей с эпилепсией [9]. В данном случае речь идет о полной биоэквивалентности одной лекарственной формы другой одного и того же оригинального препарата, что подтверждено ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора (Письмо № 2186 от 7 июля 2010 г.) (имеется в распоряжении редакции).

Перевод на микрогранулы в целях более точного дозирования может быть произведен также с жидких форм вальпроата, причем при этом не требуется никакого «отмывочного» периода, а эффективность лечения имеет тенденцию к улучшению. Вкусовая привлекательность микрогранул в сравнении с рас-

твором для приема внутрь выростала в среднем на 83 % ($p < 0,05$), трудности при дозировании и приеме уменьшались на 52,8 % ($p < 0,05$), пропуски приема в течение последнего месяца отметили на 5,6 % респондентов меньше. Наблюдение за больными в течение полугода подтвердило, что все 108 детей продолжили лечение хроносферой. При этом эффективность этой формы, оцененная по отсутствию эпилептических припадков, составила 84,3 %, а такие нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении раствора, как беспокойство, сомнолентность, увеличение аппетита, диспепсия, головная боль, имели тенденцию к снижению [10].

Таким образом, налицо клинико-фармакологические предпосылки для использования вальпроата в виде микрогранул при эпилепсии в педиатрической практике. Однако вопросы экономической целесообразности такого подхода к лечению до настоящего времени не изучались. Вместе с тем, актуальность его стоимостных аспектов для программ государственного (страхового) возмещения, трудно переоценить.

Целью работы была экономическая прогнозная оценка вальпроата в виде микрогранул для приема внутрь при эпилепсии у детей, которая позволила бы рекомендовать/отклонить возмещение его стоимости в рамках государственного (страхового) покрытия.

Для предварительного анализа использованы результаты наблюдательного исследования по применению Депакина Хроносфера, осуществленного в Российской Федерации в 2009–2010 гг. [11]. Анализ практики назначений произведен у детей в возрасте 6 месяцев — 17 лет с подтвержденным диагнозом, у которых до этого не проводилась противоэпилептическая фармакотерапия, при исключении у них гепатита или непереносимости вальпроата.

Стартовая доза Депакина Хроносфера составляла 10–15 мг/кг в сутки, темп титрации — по 5–10 мг/кг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза — 20–30 мг/кг в сутки. При отсутствии адекватного ответа она увеличивалась до 50–60 мг на 1 кг массы тела под врачебным контролем. Больные принимали препарат с пищей: микрогранулы насыпали на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре). Депакин Хроносфера применялся как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами, применявшимися до начала терапии Депакином. Продолжительность наблюдения составляла не менее 2 мес. Об эффективности терапии судили на основании изменения количества приступов, а также по субъективной оценке врача и пациента или его

родителей. Переносимость лечения оценивали на основании полученных от пациента или его родителей данных о нежелательных явлениях, в том числе серьезных.

В исследование вошло 297 детей в возрасте до 17 лет, причем 180 пациентов (60,6 %) были моложе 7 лет, 117 (39,4 %) — 7–17 лет. По итогам анализа разброс дозировок составил 9,4–73,5 мг/кг; средняя суточная доза составила 26,9±8,2 мг/кг. Так, средняя масса ребенка в группе до 7 лет составила 21,5±4,9 кг, а в группе старше 7 лет 35,9±9,5 кг. Следовательно, среднесуточная дозировка Депакина Хроносфера в младшей группе составила 578 мг (26,9 мг/кг x 21,5 кг), а в старшей — 965 мг (26,9 мг/кг x 35,9 кг). Расчет средневзвешенной суточной дозы произведен по следующей формуле:

$$\text{Доза}_{\text{срв}} = \text{Доза}_1 \times \text{ЧН}_1 + \text{Доза}_2 \times \text{ЧН}_2, \text{ где}$$

- $\text{Доза}_{\text{срв}}$ — средневзвешенная суточная доза;
- Доза_1 — средняя доза в группе детей до 7-летнего возраста включительно;
- ЧН_1 — частота назначений в группе детей до 7-летнего возраста включительно по отношению к общему количеству детей, включенных в анализ;
- Доза_2 — средняя доза в группе детей старше 7 лет;
- ЧН_2 — частота назначений в группе детей старше 7 лет по отношению к общему количеству детей, включенных в анализ.

Средневзвешенная суточная доза Депакина Хроносфера, рассчитанная по вышеприведенной формуле, составила 730 мг/сут (578 мг/сут x 0,606 + 965 мг/сут x 0,394). Данная дозировка коррелирует с результатами по дозе Депакина Хроно, полученными в международном исследовании у детей [12]. Немаловажно отметить, что и эффективность Хроносферы, оцененная через 2 мес., также совпала с таковой таблеток Хроно — 70,4 и 75 % соответственно, что является клиническим доказательством тождественности этих лекарственных форм. Показатель «стоимость-эффективность» (СЕР) для Депакина Хроносфера, рассчитанный по формуле:

$\text{СЕР} = \text{прямые расходы (на 100 больных)}/\text{эффективность (\%)}$, составил 2497 руб. ((879 руб. x 2 мес.) ÷ 70,4 %). В качестве стоимости взята максимальная цена Депакина Хроносфера 750 мг № 30 в оптовом канале в 879 руб. [13]. Короткий, 2-месячный период наблюдения не позволяет сделать вывод о среднесрочном (на год) экономическом прогнозе в получении результатов. С течением времени от начала

приема эффект Хроносферы нарастает, как и Хроно. Так, для Хроно, эффективность через 3 месяца увеличилась на 10 %, а через 6 месяцев лечения у детей составила 83,7 % (отсутствие приступов) [12]. Если же суммировать параметры «отсутствие приступов» и «значительное снижение количества приступов», то показатель эффективности Депакина Хроно составляет для детей не менее 97,7 % через 6 месяцев от начала лечения.

Для определения экономических горизонтов лечения в течение года были использованы данные наблюдения за детьми, больными фокальной эпилепсией, получавшими Депакин Хроносфера в течение 12 месяцев, наблюдающихся у эпилептолога в Детской городской больнице № 1 Санкт-Петербурга. До начала применения этого препарата больные противосудорожной терапии не получали. Клинико-экономический анализ осуществлен по медицинским и демографическим данным наблюдения у 50 детей (26 мальчиков и 24 девочки), средний возраст которых на момент начала лечения составил $2,5 \pm 0,7$ года (2 мес. — 6 лет), причем, детей в возрасте до 3-х лет было 31 чел., в возрасте 3 и старше — 19 чел. Динамика эффективности, оцененная по отсутствию приступов и по снижению на 75 % и более по точкам «через 2 мес.», «через 6 мес.» и «через 12 мес.» от начала терапии, представлена в табл. 1 и на рис. 2.

Уже через 2 мес. лечения более чем у 1/3 больных приступы не возобновлялись, а если судить по комплексной оценке «отсутствие приступов + снижение более, чем на 75 %», то эффективность составляет не менее 66 %. К точке «через 6 мес» аналогичный показатель возрос и составил 98 %, к концу наблюдения у всех больных отмечена высокая эффективность Депакина Хроносфера, причем приступы полностью прекратились у 94 % детей.

Эффективность Депакина Хроно у детей, правда, несколько более старшего возраста, которым уже можно давать таблетированные лекарственные формы, при аналогичном проанализированному в нашем наблюдении, типе эпилепсии, сопоставима с той, что получена нами [3]. Эффективность Депакина Хроно у подростков также сопоставима с эффективностью Депакина Хроносфера у детей [14]. Эти факты указывают на клиническую тождественность Депакина Хроносферы и Депакина Хроно при эпилепсии у больных младших возрастных групп, которым вальпроат назначается в качестве стартовой терапии.

Начальная доза Депакина Хроносфера была в среднем 261 мг, к точке «через 2 мес.» она увеличилась на 32,1 %, через 6 мес. — на 49 %. На последнем визите коррекция дозы достигла в среднем +60,2 % (табл. 1). Средняя полученная доза препарата в течение первых 2 мес. составила 15 660 мг (261 мг x 60 дней). Через полгода в среднем ребенок получил 57 060 мг препарата (345 мг x 120 дней + 15 660 мг). К окончанию наблюдения (к 12 мес.) средняя потребленная доза вальпроата составила 127 080 мг (389 мг x 180 дней + 57 060 мг). Для расчета стоимости потребленного препарата в связи с применением разных лекарственных форм, отличающихся по цене, была применена формула расчета средневзвешенной стоимости 1 мг. При этом учитывалось, что 13 детей (26 %) получали препарат в виде микрогранул по 250 мг, а 37 детей (74 %) — по 500 мг. Стоимость Депакина Хроносфера 250 мг № 30–656,57 руб., Депакина Хроносфера 500 мг № 30–666,91 руб. как финальная цена с учетом всех надбавок к цене Государственного реестра цен и НДС по Москве, что моделирует ситуацию включения Депакина Хроносфера в программы государственного возмещения (в аукционах цена должна быть меньше, но учесть ее в данном исследовании

Таблица 1

Параметры клинико-экономической эффективности Депакина Хроносфера у детей с эпилепсией

Параметр	Исходный	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Количество больных с приступами (n, %)	50 (100 %)	33 (66 %)	20 (40 %)	3 (6 %)
Из них:				
Снижение числа приступов на 75 % и более (n)		16	19	3
Снижение числа приступов на 50 % и более (n)		7	1	
Без изменений (n)		10		
Количество больных без приступов (n, %)	0	17 (34 %)	30 (60 %)	47 (94 %)
Средняя доза препарата (мг/сут)	261	345	389	418
Среднее количество препарата, потреблённое на момент визита от старта терапии (мг/пациент)	—	15 660	57 060	127 080
Стоимость препарата (руб./пациент)				6 989,4
«Стоимость-эффективность»				7 435,5
Эффективность вложений (коэффициент)				15,6

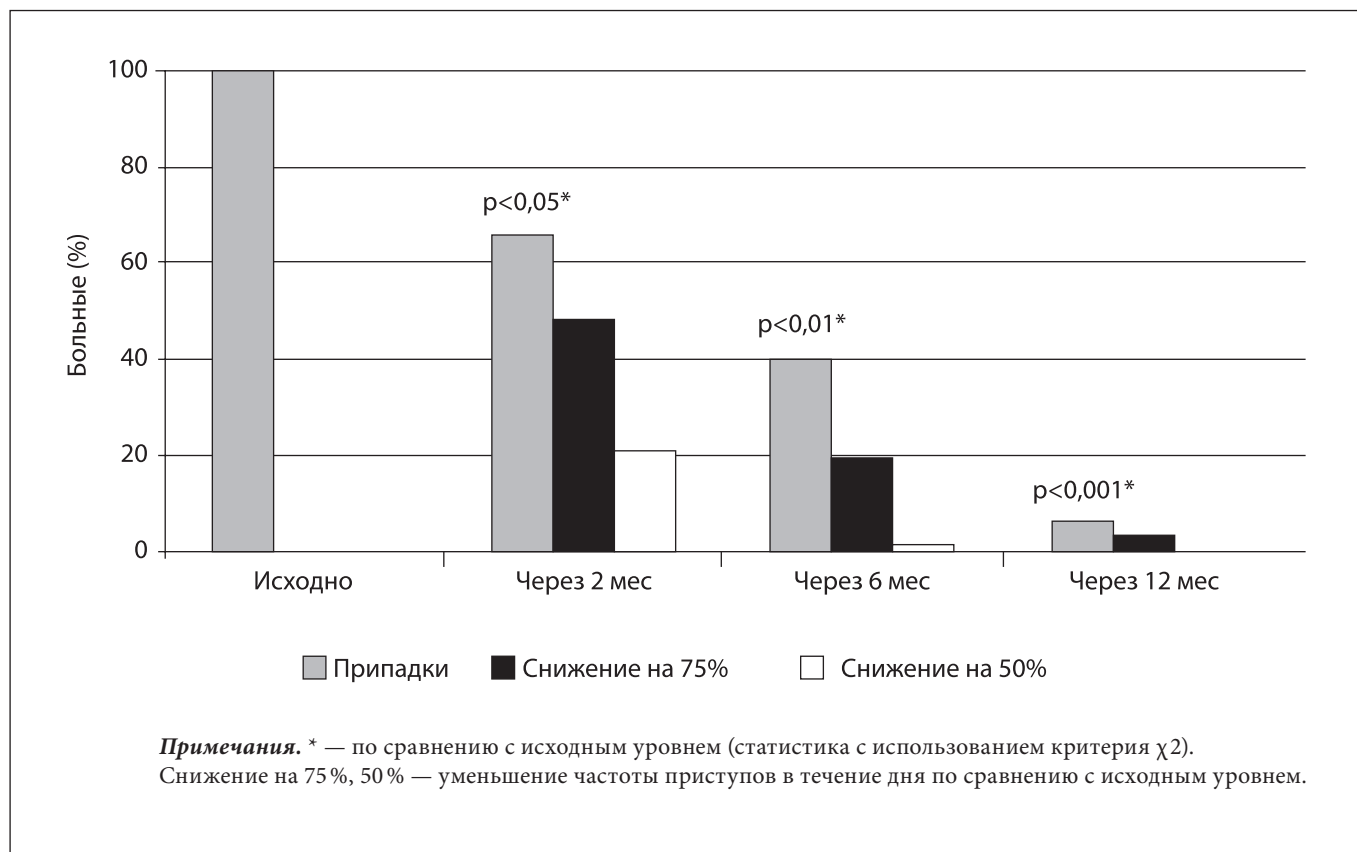


Рис. 2. Динамика эффективности Депакина Хроносфера® у детей с фокальной эпилепсией

не представляется возможным) [13]. Средневзвешенная стоимости 1 мг рассчитана по формуле:

$$СТ_{срв} = СТ_{250} \times ЧН_{250} + СТ_{500} \times ЧН_{500}, \text{ где}$$

- $СТ_{срв}$ — средневзвешенная стоимость 1 мг;
- $СТ_{250}$ — цена 1 мг упаковки по 250 мг;
- $ЧН_{250}$ — частота назначения препарата по 250 мг;
- $СТ_{500}$ — цена 1 мг упаковки по 500 мг;
- $ЧН_{500}$ — частота назначения препарата по 500 мг.

$СТ_{срв}$ составила 0,055 руб. (0,088 руб. \times 0,26 + 0,044 руб. \times 0,74), а за полную потребленную в течение года дозу Депакина Хроносфера — 6 989,4 руб. (0,055 руб. \times 127 080 мг). С учетом этого, показатель «стоимость-эффективность» составляет 7 435,5 руб., что является приемлемым для государственного возмещения, и даже меньше, чем для вальпроата иной лекарственной формы при эпилепсии подростков [3].

Эффективность вложений определена как отношение стоимости Депакина Хроносфера у тех, у кого припадки полностью прекратились, к таковой у тех,

у кого они сохранялись через 12 мес. от начала терапии. Параметр составил 15,6, что фактически означает высокую экономическую отдачу при применении Депакина Хроносфера.

Интересно отметить, что у тех 17 детей, у которых через 2 мес. приема препарата приступы отсутствовали, и еще у 10 больных из 16, у кого наблюдалось резкое сокращение числа приступов (на 75 % и более), средняя дозировка была ниже, чем в целом по группе, и составила 273 мг/сут. Она не менялась через 6 мес. и к точке «12 мес.» и отличалась от финальной на 34,7 %. При этом полученная ко 2 мес. наблюдения эффективность не уменьшалась, а, наоборот, нарастала — все 16 детей, у кого на точке «2 мес.» еще были приступы, через 12 мес. их уже не имели. Количество потребленного препарата для этой подгруппы больных было меньше — 15 660 мг/больной в течение первых 2 мес., в течение оставшихся 10 мес. (300 дней) было 81 900 мг (273 мг/сут \times 300 дней), в совокупности за год — 97 560 мг/больной. Средняя стоимость лечения в этой подгруппе больных может составить 5 365,8 руб./больной (97 560 мг \times 0,055 руб.), что ниже на 23,2 % чем стоимость по всей группе наблюдения на 1 больного.

Заключение

Депакин Хроносфера — микрогранулированная лекарственная форма вальпроата, имеющая сходные клинико-фармакологические характеристики с таблетками вальпроата пролонгированного действия, существенно расширяет возможности эффективного лечения эпилепсии у детей, поскольку:

- облегчает пероральный прием;
- обеспечивает более корректное дозирование;
- повышает приверженность больных детей и их родителей к соблюдению врачебных рекомендаций.

Клиническая эффективность Депакин Хроносфера у детей с фокальной эпилепсией, ранее не получавших антиконвульсантов, по данным 12-месячного наблюдения составляет не менее 94 %.

Экономическая составляющая лечения Депакин Хроносфера удовлетворяет насущной потребно-

сти отечественного здравоохранения — рациональному расходованию бюджетных средств при лечении эпилепсии у детей младших возрастных групп.

Включение вальпроата в виде лекарственной формы «микрогранулы» в стандарты лечения детей, больных эпилепсией, а также программы государственного (страхового) возмещения представляется оправданным с клинической и экономической точек зрения.

Ограничения анализа

Анализ выполнен на основании ретроспективных данных у детей с одной формой эпилепсии. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с применением микрогранул вальпроевои кислоты у детей с различными формами эпилепсии для последующей фармакоэкономической экспертизы.

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. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy//Pediatr Drugs 2006; 8 (2): 113–129.
3. Зырянов С. К., Болдырева С. П. Вальпроевои кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков//Качественная клиническая практика. 2011; 1:66–71.
4. Cohen S. A., Lawson J. A., Graudins L. V. et al. Changes in anticonvulsant prescribing for Australian children: Implications for Quality Use of Medicines//J Paediatr Child Health. 2011 Nov 3. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02223.x.
5. Hsia Y., Neubert A., Sturkenboom M. C. et al. Comparison of antiepileptic drug prescribing in children in three European countries//Epilepsia. 2010;51 (5):789–796.
6. Brodie M. J. Antiepileptic drug therapy the story so far//Seizure. 2010;19 (10):650–655.
7. Doughty J., Baker G. A., Jacoby A., Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy//Epilepsy Behav 2003;4:710–716.
8. Hollingworth S. A., Eadie M. J. Antiepileptic drugs in Australia: 2002–2007//Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19 (1):82–89.
9. Dulac O., Alvarez J. C. Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once- or twice-daily administration//Pharmacotherapy. 2005;25 (1):35–41.
10. Verrotti A., Nanni G., Agostinelli S. et al. Effects of the abrupt switch from solution to modified-release granule formulation of valproate//Acta Neurol Scand. 2011;1–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01568.x.
11. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2010; 3: 52–57.
12. Jędrzejczak J., Kuńčikova M., Magureanu S. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy//European Journal of Neurology 2008, 15: 66–72.
13. <http://www.pharmvestnik.ru/calculator.html> на 18 ноября 2011 г.
14. Herranz J. L., Arteaga R., Adin J., Armijo J. A. Conventional and sustained-release valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a randomized and crossover study comparing clinical effects, patient preference and pharmacokinetics//Eur J Clin Pharmacol. 2006;62 (10):805–815.