

УДК 616.085.-052:658.14/17

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Тимурзиева А.Х., Андреева И.Н.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: sangvina@mail.ru

В статье поднимаются вопросы выбора наиболее предпочтительных противосудорожных средств-антиконвульсантов при лечении фокальной эпилепсии у детей. Появление значительного числа антиконвульсантов за счет дженериковых препаратов, более доступных по цене, дает возможность сделать доступной длительную терапию эпилепсии инновационными дженериками. Однако для решения задачи рационального выбора антиконвульсантов необходима комплексная оценка терапии с позиции «затраты-эффективность». На примере пациентов медицинского центра помощи детям г. Москвы проведена стоимостная оценка суточной дозы антиконвульсантов в детской практике и рассчитаны коэффициенты «затраты-эффективность». Установлено, что несмотря на высокую стоимость суточной дозы оригинальных вальпроатов они экономически более выгодны в сравнении с дженериком – конвулексом, а дженерик антиконвульсант нового поколения (топирамат) токсавер, уступающий по эффективности, более экономически выгоден при лечении эпилепсии у детей.

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, детская практика, фармакоэкономика

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF ANTICONVULSANTS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN

Timurzиеva A.H., Andreeva I.N.

Pyatigorsk medico-pharmaceutical institute – branch GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Pyatigorsk, e-mail: sangvina@mail.ru

In the paper the problems of selection of the most preferable funds anticonvulsants in the treatment of focal epilepsy in children. Appearance of considerable number of anticonvulsants at the expense of generic drugs more affordable gives a chance to make available long-term therapy of epilepsy innovative generics. However, for solving the problem of rational choice of anticonvulsants require a comprehensive assessment of therapy from the position of «cost-effectiveness». For example, patients medical center to help children of Moscow conducted the valuation daily dose of anticonvulsants in children's practice and calculated the coefficients of cost-effectiveness. It is established that, despite the high cost of daily dose original valproate, they are economically more advantageous in comparison with generic – convulex and generic anticonvulsants new generation (topiramate) toxaver, inferior in efficiency is more beneficial in the treatment of epilepsy in children.

Keywords: epilepsy, anticonvulsants, children practice, pharmacoeconomics

Эпилепсия – одно из тяжелых заболеваний нервной системы, требующих постоянной фармакотерапии на протяжении всей жизни пациентов. Врачи на сегодняшний день располагают обширным арсеналом противосудорожных средств-антиконвульсантов. Выделяют антиконвульсанты 1-го поколения («старые» или классические препараты) и так называемые препараты 2-го поколения, имеющие новые терапевтические особенности.

К преимуществам «старых» антиконвульсантов, таких как вальпроаты, карбамазепин, бензодиазепины, этосуксимид, барбитураты можно отнести более чем 50-летний опыт применения, а также относительно невысокую стоимость суточной дозы и наличие широкого ассортимента лекарственных форм, в том числе детских и инъекционных.

«Новые» препараты 2-го поколения обладают рядом преимуществ, прежде всего обеспечивающих высокую клиническую эффективность и безопасность. К новым фармакотерапевтическим свойствам относятся

длительность действия (18–24 часа), безопасность при длительном использовании.

В последние годы произошло уже значительное увеличение списка антиконвульсантов за счет дженериковых препаратов, более доступных по цене, что дает возможность значительно большему числу пациентов получить рекомендуемое длительное лечение. Однако всегда следует ставить вопрос относительно клинической эквивалентности дженериковых препаратов, так как основные сравнительные испытания проводятся на оригинальных препаратах, которые нельзя экстраполировать на дженериковые. Для решения задачи рационального применения антиконвульсантов необходима комплексная оценка с учетом фармакоэкономических аспектов.

Цель настоящего исследования заключалась в стоимостной оценке терапии эпилепсии в детской практике. Для решения поставленной цели в работе был использован метод документального наблюдения. Фармакоэкономический анализ был проведен методом

«затраты-эффективность». Для оценки затрат методом «затраты-эффективность» была использована следующая формула:

$$CER = (DC1 + IC1)/Ef,$$

где CER – соотношение «затраты-эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности); DC1 – прямые расходы при использовании технологии; IC1 – непрямые расходы при использовании технологии; Ef – эффективность лечения при использовании технологии.

В данной работе оцениваемые затраты включали в себя только затраты на лекарственную терапию выбранными ЛП с учетом их суточных доз основного заболевания и терапии побочных эффектов. Прочие прямые расходы не учитывались в связи с отсутствием различий в стоимости обследования больных и госпитализаций по поводу основного заболевания. Данные об эффективности получены из выписок историй болезни (276 штук) научно-практического центра медицинской помощи детям г. Москва.

Результаты исследования и их обсуждение

Терапия эпилепсии проводится в соответствии со стандартом лечения, утверж-

денным Приказом Министерства Здравоохранения РФ от 29.12.2012 № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии».

Исследования проводили в течение 2012 г. в медицинском центре помощи детям г. Москвы по анализу историй болезни (232 истории) пациентов отделения неврологии и эпилептологии. Контент-анализ историй болезни позволил провести сегментацию больных детей по возрасту: от 0 до 1 года – 17,4%; от 1 года до 3 лет – 34,8%; от 3 до 7 лет – 13%; от 7 до 12 – 21,8%; более 12 лет – 13%. Основная часть детей (69,3%) была госпитализирована впервые, от 2 до 5 госпитализаций имели 22,4% детей и более 5 госпитализаций – 8,3%. География больных детей распределилась следующим образом: жители Москвы и Московской области 42%, Центрального федерального округа 27%, Приволжского федерального округа 13%, Южного федерального округа 9%, Северо-Кавказского федерального округа 5% и др. То есть основная часть детей, проходившая лечение, проживает в европейской части РФ. Нами проведен анализ эпилептических приступов и типы их проявления.

Таблица 1

Типы проявления генерализованных эпилептических приступов и частота встречаемости

Тип приступа	Состояние сознания	Проявления	%
Тонико-клонический	нарушено	Внезапное падение, крик, глаза открыты и отведены вверх или в сторону, напряжение и вытягивание конечностей с обеих сторон, затем – симметричное подергивание конечностей, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание; после приступа – сон	20
Клонический	нарушено	Симметричное подергивание конечностей	15
Тонический	нарушено	Глаза приоткрыты и отведены вверх, напряжение и вытягивание конечностей, либо – напряжение и сгибание рук в сочетании с напряжением и вытягиванием ног	22
Миоклонический	нарушено, редко – сохранено	Резкие внезапные, кратковременные (секунды) вздрагивания всем телом, либо – одной конечности или отдельных мышц	12
Атонический	нарушено	Резкое внезапное падение, расслабление (обмякание) всего тела	17
Типичные абсансы	нарушено	Кратковременное (5–10 с) замирание, застывание взора, внезапное прерывание речи и движений	8
Атипичные абсансы	частично сохранено	Замирание в течение 10-60 секунд, застывание взора, прекращение или автоматическое продолжение начатого действия.	6

Как следует из табл. 1, в медицинском центре равномерно представлены все типы эпилепсии, встречающиеся в педиатрической практике. Выбор лекарственной терапии при лечении эпилепсии специфичен и зависит от формы приступов и клинической картины эпилепсии.

Проведенный анализ историй болезни показал, что по числу назначений лидируют вальпроаты: 81,5% назначений пришлось на препараты этой группы, причем 63% составили назначения оригинального препарата депакин-хроно и 37% его дженерика конвулекса. Оба препарата импортные и их

широко используют во всех развитых странах, так как они эффективны в монотерапии как генерализованных, так и парциальных приступов эпилепсии.

Препарат карбамазепин по числу назначений при эпилепсии у детей в центре занимает второе место – 22,2%, но в мононазначениях он встречается редко. Чаще всего его сочетают с конвулексом, с депакином-хроно, с бензодиазепинами. Третьим препаратом по числу назначений является антиконвульсант второго поколения Кеппра (Леветирацетам) – 18,5%, причем его также назначают совместно с вальпроатами, топираматом, бензодиазепинами.

Антиконвульсант второго поколения топирамат под торговыми названиями топамакс и токсавер получил в назначении врачей четвертое место – 14,8%. Однако он также чаще назначается не в монотерапии, а в сочетании с клонозепаном и вальпроатами. Редко назначается этосуксимид (суксилен) и вигабитрин (сабрил) – по 4% назначений. В стационаре не используется в назначениях детям препарат второго поколения – ламотриджин, рекомендованный в стандарте.

Анализ эффективности назначения антиконвульсантов детям, больным эпилепсией, показал, что 30% назначений имели положительный ответ при монотерапии, в 58,5% случаев положительный ответ получен на лечение двумя ЛП, 8% – тремя и 3,5% четырьмя препаратами.

При генерализованных приступах в качестве препаратов первой линии назначают депакин-хроно и конвулекс, во вторую очередь назначают при приступах финлепсин (карбамазепин) и инновационный карбамазепин-тегретол. В качестве альтернативы и средства дополнительной терапии генерализованных приступов чаще всего назначают топираматы (топамакс и токсавер).

Особенностью лечения антиконвульсантами является то, что их необходимо принимать постоянно, длительно, годами, в одно и то же время, не допуская пропуска приемов. Поэтому в ряде случаев наблюдали побочные эффекты.

Установлено, что использование инновационных (оригинальных) ЛП сопровождается меньшими токсическими эффектами в сравнении с генерическими ЛП. Генерические препараты при кажущейся экономии иногда более затратны, так как их применение может повлечь за собой ухудшение состояния, появление побочных эффектов, наиболее выраженные из них это проблемы с печенью и почками, что может привести к дополнительным тратам на приобретение ЛП, устраняющих эти побочные эффекты. Для устранения последствий токсичности антиконвульсантов дополнительно назнача-

ются эссенциале-форте, хофитол, флюконазол, линекс, тавегил, глиатилин, мильгамма, виферон, пантогам, креон, канефрон.

Нами проведена оценка стоимости суточной дозы применяемых антиконвульсантов в детской практике в результате анализа выписок из историй болезни научно-практического центра медицинской помощи детям (г. Москва). Исследовали стоимость суточной дозы всех торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП), закупаемых для стационара (табл. 1).

Из представленных данных следует, что стоимость суточной дозы оригинальных ЛП значительно превышает стоимость дженериковых ЛП. Наибольшая стоимость суточной дозы наблюдается у оригинального вибагтрина (собрил) от 168,7 руб. у детей до 5 лет и до 337,5 руб. у детей старше 12 лет. Дорого стоит дневная доза 113,5 руб. у оригинального препарата леветирацетама (кеппра), оригинального топирамата (топамакса) – 233,7 руб. Стоимость суточной дозы дженериковых ЛП, таких как конвулекса, составляет 12–30 руб., токсавера – 19,6–29,2 руб., карбамазепина – 0,6–30,4 руб. Однако выигрыш в цене не всегда свидетельствует об адекватности препарата в отношении его эффективности. Оценить все составляющие можно только по результатам определения соблюдения эффективность/безопасность/затраты. Для этого необходимы четкие критерии оценки и объективная информация о клинической эффективности препаратов. В случае, когда несколько препаратов подобны друг другу, предпочтение следует отдавать ЛП, которые наиболее тщательно проверены и имеют лучшее соотношение стоимость/эффективность.

При анализе эффективности терапии 100% эффект при фокальной эпилепсии в детском возрасте в монотерапии наблюдали только у оригинального препарата депакин хроносфера и у топамакса, у их дженериков эффективность составила в среднем у конвулекса 55%, у токсавера 75%. Особенностью лечения антиконвульсантами является то, что их необходимо принимать постоянно, длительно, годами, в одно и то же время, не допуская пропуска приемов. Поэтому в ряде случаев наблюдали побочные эффекты. Чаще всего побочные эффекты при приеме конвульсантов у детей вызывали следующие ЛП: суксилен (тошнота, рвота, отсутствие аппетита) – 9% случаев, конвулекс (тошнота, рвота) – 17% случаев, депакин-хроно (аллергическая сыпь) – 5% случаев. В каждом случае использовали индивидуальный подход по продолжению терапии: либо замена препарата, либо коррекция побочного действия ЛП. Установлено, что использование инновационных (оригинальных) ЛП сопровождается мень-

шими токсическими эффектами в сравнении с генерическими ЛП. Генерические препараты при кажущейся экономии иногда более затратны, так как их применение может повлечь за собой ухудшение состояния, появление побочных эффектов, наиболее выраженные из них это проблемы с печенью и почками, что может привести к дополнительным тратам на приобретение ЛП, устраняющих эти побочные эффекты. Для устранения последствий токсичности антиконвульсантов до-

полнительно назначаются эссенциале-форте, хофитол, флюконазол, линекс, тавегил, глиатилин, мильгамма, виферон, пантогам, крон, канефрон. После обсчета коэффициента стоимость/эффективность с учетом затрат на коррекцию побочных эффектов перечень наиболее предпочтительных антиконвульсантов в монотерапии распределился следующим образом: топамакс (2,33) < конвулекс (2,24) < депакин хроносфера (2,05) < кеппра (1,51) < токсавер (0,69).

Таблица 2

Стоимостная оценка суточной дозы антиконвульсантов в детской практике

Наименование ЛП	Стоимость суточной дозы					
	Дети 3–5 лет		Дети 5–12 лет		Дети старше 12 лет	
	Доза, мг	Стоимость, руб.	Доза, мг	Стоимость, руб.	Доза, мг	Стоимость, руб.
ДЕПАКИН ХРОНОСФЕРА (вальпроевая кислота)	300	61,5	500	102,5	1000	205,0
КОНВУЛЕКС (вальпроевая кислота)	600	12,0	1000	20,0	1500	30,0
КЕППРА (леветирацетам)	–	–	1000	113,5	1000	113,5
ТОПАМАКС (топирамат)	125	87,7	200	233,7	200	233,7
СУКСИЛЕП (этосуксимид)	250	37,7	500	75,4	500	75,4
СОБРИЛ (вигабатрин)	1250	168,7	2500	337,5	2500	337,5
ТОКСАВЕР (топирамат)	100	19,6	100	19,6	200	29,2
ТЕГРЕТОЛ (карбамазепин)	200	15,2	300	22,8	400	30,4
ФИНЛЕПСИН (карбамазепин)	100	2,05	300	6,15	400	8,2
КАРБАМАЗЕПИН	–	–	200	0,6	400	1,2

Вывод

Таким образом, по результатам фармакоэкономических исследований на примере антиконвульсантов были определены наиболее выгодные ЛП при фокальной эпилепсии у детей: токсавер, кеппра, депакин хроно, которые имеют меньшие побочные эффекты и более высокий терапевтический эффект и по этой причине менее затратны.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 3. – С. 54–59.
2. Гехт А.Б. Оценка качества жизни больных с эпилепсией. IX конгресс «Человек и Лекарство». – М., 2002.
3. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 29.12.2012 № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии» (зарегистрировано в Минюсте России 21.03.2013 № 27822) – режим доступа: www.consultant.ru.
4. Brodie M.J. Carbamazepin in the Treatment of Seizure Disorders: Efficacy, Pharmacokinetics and Adverse Event Profile, Rev Contemp / M.J. Brodie, F.N. Johnson // Pharmacother. – 1997. – № 8. – P. 87–122.
5. Guekht A., Gusev E., Belousov Y., Bykov A., Dzugaeva F., Milchacova L., Mitrokhina T. Quality of Life (QoL) and pharmacoeconomics aspects in patient with symptomatic localization-related epilepsies (SLE) in Moscow. V ISPOR European Congress, November, 2002, Rotterdam, The Netherlands.

References

1. Belousov Y.B. // Clinical and economic evaluation of the effectiveness of the treatment of patients with epilepsy // Good Clinical Practice. 2001. no. 3. pp. 54–59.
2. Hecht A.B. Assessment of quality of life in patients with epilepsy. IX Congress «Man and Medicine». Moscow, 2002.

3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 29.12.2012 no. 1695n «On approval of the standard of specialized medical care for children with epilepsy» (registered with the Ministry of Justice of Russia 21.03.2013 no. 27822). www.consultant.ru

4. Brodie, M.J. Carbamazepin in the Treatment of Seizure Disorders: Efficacy, Pharmacokinetics and Adverse Event Profile, Rev Contemp / MJ Brodie, F.N. Johnson // Pharmacother. 1997. no. 8. pp. 87–122.

5. Guekht A., Gusev E., Belousov Y., Bykov A., Dzugaeva F., Milchacova L., Mitrokhina T. Quality of Life (QoL) and pharmacoeconomics aspects in patient with symptomatic localization-related epilepsies (SLE) in Moscow. V ISPOR European Congress, November, 2002, Rotterdam, The Netherlands.

Рецензенты:

Парфейников С.А., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации факультета последипломного образования Пятигорского медико-фармацевтического института филиала, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск;

Сергиенко А.В., д.б.н., профессор кафедры клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 26.02.2014.