

УДК 364:615.213:616.853(470-25)

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ
ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ****Тимурзиева А.Х., Андреева И.Н.***Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Пятигорск, e-mail: sangvina@mail.ru, timurzieva-ah@mail.ru*

В статье поднимаются вопросы выбора наиболее предпочтительных противосудорожных средств – антиконвульсантов при лечении парциальной 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) токсер, уступающий по эффективности, более экономически выгоден при лечении эпилепсии у детей.

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, детская практика, фармакоэкономика**PHARMACOECONOMIC RATIONALE THE USE OF NEW ANTICONVULSANTS
IN PARTIAL EPILEPSY IN CHILDREN****Timurzieva A.K., Andreeva I.N.***Pyatigorsk Branch of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
«Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Pyatigorsk, e-mail: sangvina@mail.ru, timurzieva-ah@mail.ru*

The article raises questions about the choice of the most preferred anticonvulsants – anticonvulsants in the treatment of focal epilepsy in children. The emergence of a significant number of anticonvulsants due to generic drugs more affordable, makes it possible to make available long-term treatment of epilepsy innovative generics. However, to solve the problem of rational choice anticonvulsants require a comprehensive assessment of therapy in terms of «cost-effectiveness». On the example of the patients of the medical center to help children in Moscow carried out the valuation of the daily dose of anticonvulsants in pediatric practice and coefficients are calculated «cost-effectiveness». It was found that despite the high cost of the daily dose of valproate original they are more economical compared to generics – konvuleksom and generic new generation anticonvulsant (topiramate) toksaver, as effective, more cost effective in the treatment of epilepsy in children.

Keywords: epilepsy, anticonvulsants, children practice, pharmacoeconomics

Эпилепсия является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием нервной системы. По данным различных эпидемиологических исследований, заболеваемость эпилепсией составляет в среднем от 30 до 50 человек на 100 тысяч населения. Среди мужчин она выше, чем среди женщин [2]. Наиболее высок уровень заболеваемости эпилепсией среди детей первого года жизни, после 20 лет он понижается, но вновь повышается при старении.

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной терапии, продолжающейся не менее 2 лет после прекращения припадков. Эта терапия имеет принципиальное значение для здоровья больного, в большинстве случаев ее эффект очевиден – в целом она должна приводить к прекращению припадков не менее чем у 60–70% пациентов. Среди больных эпилепсией много детей и пожилых

людей, у которых крайне важно применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) с минимальным количеством побочных явлений, отсутствием токсического влияния на другие органы и слабым взаимодействием с другими медикаментами.

Качество жизни больных эпилепсией непосредственно зависит от эффективности и переносимости ПЭП. Например, такие ПЭП, как фенобарбитал, примидон и фенитоин, вызывают более значительное снижение когнитивных функций и общей активности пациентов, чем карбамазепин и вальпроаты, которые обладают существенно меньшим седативным эффектом. Имеются сообщения об исследовании показателей качества жизни больных парциальной эпилепсией в зависимости от тяжести приступов, частоты и типа лечения. Отмечены худшие показатели качества

жизни при политерапии в сравнении с монотерапией [1].

Эпилепсия является часто встречающимся неврологическим заболеванием, в 60–70% случаев возникающим в детском возрасте. Поэтому последующее развитие ребенка и его состояние во взрослом возрасте зависит от адекватной фармакотерапии, которая остается на сегодняшний день основным методом лечения эпилепсии. Рациональная противоэпилептическая терапия должна способствовать достижению наибольшего равновесия между частотой приступов и выраженностью нежелательных лекарственных реакций у каждого пациента, поддержанию длительной ремиссии при минимальной стоимости. Стоимость новых противоэпилептических средств, как правило, бывает намного выше стоимости лекарственных препаратов предыдущего поколения. Современные условия становления фармакотерапии эпилепсии требуют рационального использования финансовых ресурсов, в связи с чем становится актуальной фармакоэпидемиологическая оценка лечения эпилепсии с привлечением экономического анализа [3].

Цель исследования. Провести оценку экономической эффективности использования антиконвульсантов для лечения эпилепсии у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен фармакоэпидемиологический анализ лечения эпилепсии 355 историй болезни детей и подростков, получивших лечение по поводу эпилепсии в отделении неврологии и эпилептологии Медицинского центра помощи детям г. Москвы.

В ходе исследования использовали метод документального наблюдения, контент-анализ.

В статье рассмотрены зарегистрированные в РФ оригинальные и генерические противоэпилептические средства. До 60-х годов XX века в лечении эпилепсий использовали барбитураты: фенобарбитал, примидон, фенитоин. С 60-х годов начинают использовать карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты, и в 80–90 гг. на рынке появилось сразу девять препаратов (фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, тиагабин, вигабатрин, окскарбазепин, левитирацетам, зонизамид).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования проводили в течение 2012 г. В медицинском центре помощи детям г. Москвы по анализу историй болезни (355 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%) были госпитализированы 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.

Итоги проведенного анализа историй болезни показали, что по частоте назначения и результатам лечения препараты различаются. Структура назначений и полученных результатов лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1
Клинический эффект антиконвульсантов у больных СФЭ

Название препарата (МНН)	Частота назначения, %	Эффективность по урежению частоты приступов симптоматической фокальной эпилепсии		
		50%	75%	100% (ремиссия)
1. Вальпроевая кислота	80,3	46,4	33,5	20,1
2. Карбамазепин	22,2	53,4	46,6	–
3. Левитирацетам	18,5	54,0	23,0	23,0
4. Топирамат	14,8	52,6	25,3	22,1
5. Вигабатрин	4,0	55,6	44,4	–
6. Этосуксимид	4,0	55,6	32,3	12,1
7. Ламотриджин	–	–	–	–
8. Окскарбазепин	–	–	–	–
9. Фелбамат	–	–	–	–
10. Габапентин	1,2	52,6	47,4	–
11. Тиабин	–	–	–	–
12. Зонизамид	–	–	–	–

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 токсерв 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.

Следует, однако, подчеркнуть, что, согласно «Современным стандартам диагностики и лечения эпилепсии в Европе» [6], базисными ПЭП являются вальпроаты и карбамазепин, используемые в режиме монотерапии, а начало лечения с новых ПЭП, как правило, не считается обоснованным.

Таблица 2

Разрешенные возрастные рамки применения ПЭП при парциальных эпилепсиях у детей

Международное (генерическое) название	Возраст разрешенного начала применения в Российской Федерации	Разрешение FDA*	Лекарственная форма
Вальпроевая кислота	С первого года жизни	С первого года жизни	Таблетки депакин хроно 500 мг по 30 таб. и депакин хроно 300 мг по 100 таб., таблетки депакин® энтерик 300 мг по 100 таб., депакин сироп 5,7%
Карбамазепин	С первого года жизни	С первого года жизни	Таблетки тегретол по 200 и 400 мг, таблетки тегретол ЦР пролонгированного действия по 200 и 400 мг, сироп тегретол® 100 мг в 5 мл
Ламотриджин	Старше 2 лет, как комбинированная терапия	Старше 2 лет, как комбинированная терапия	Таблетки ламиктал по 5, 25, 50 и 100 мг, таблетки жевательные (растворимые) по 5 и 25 мг
Топирамат	2 года и старше, как моно- и дополнительная терапия	2 года и старше, как дополнительная терапия 10 лет и старше, как инициальная монотерапия	Таблетки топамакс 25 мг и 100 мг по 28 таб.
Леветирацетам	16 лет и старше, как дополнительная терапия	4 года и старше, как дополнительная терапия	Таблетки кеппра по 250, 500 и 1000 мг по 30 таблеток
Оскарбазепин	2 года и старше, как первичная монотерапия и дополнительная терапия	4 года и старше, как дополнительная терапия***	Таблетки трилептал по 150, 300 и 600

Таблица 3

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 (вибагатрин)	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

Новые противоэпилептические препараты вначале регистрировались как препараты для дополнительной терапии парциальной эпилепсии у взрослых, затем показания и возрастные рамки были расширены. На сегодняшний день разрешенные возрастные ограничения и режимы применения (монотерапия, дополнительная терапия) этих препаратов примерно соответствуют утвержденным параметрам FDA, за исключением [4]. Для большинства препаратов существуют специальные детские лекарственные формы: депакин сироп, тегретол сироп, трилептал суспензия для приема внутрь, ламиктал таблетки жевательные (растворимые) по 5 и 25 мг, депакин хроносфера – пролонгированной формы, предназначенной для приема детям вместе с холодной пищей, и раствор кеппра для орального применения.

При анализе эффективности терапии 100% эффект при парциальной эпилепсии в детском возрасте в монотерапии наблюдали у вальпроевой кислоты, топирамата. Особенностью лечения антиконвульсантами является то, что их необходимо принимать постоянно, длительно, годами, в одно и то же время, не допуская пропуска приемов.

Анализ эффективности назначения антиконвульсантов детям, больным эпилепсией, показал, что 30% назначений имели 100% положительный ответ при монотерапии, в 58,5% случаев положительный ответ получен на лечение двумя ЛП, 8% – тремя и 3,5% четырьмя препаратами.

Далее нами проведена оценка стоимости суточной дозы применяемых антикон-

вульсантов 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. 3).

Выводы

Из представленных данных следует, что стоимость суточной дозы оригинальных ЛП значительно превышает стоимость дженериковых ЛП. Наибольшая стоимость суточной дозы наблюдается у оригинального вибагатрина (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., токсавер – 19,6–29,2 руб., карбамазепин – 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 [5]. В случае, когда несколько препаратов подобны друг другу, предпочтение следует отдавать ЛП, которые наиболее тщательно проверены и имеют лучшее соотношение стоимость/эффективность.

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 // Человек и лекарство: тез. докл. IX конгр. – 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. Quality of Life (QoL) and pharmacoeconomics aspects in patient with symptomatic localization-related epilepsies (SLE) in Moscow / A. Guekht, E. Gusev, Y. Belousov et al. // V ISPOR European Congress, November, 2002, Rotterdam, The Netherlands.

6. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs // Epilepsia. – 1984. – Vol. 25 (suppl. 2). – P. 118–131.

References

1. Belousov Ju.B. *Kliniko-jekonomicheskaja ocenka jeffektivnosti lechenija bol'nyh s jepilepsiej* («Clinical and economic evaluation of the effectiveness of treatment of patients with epilepsy»). Kachestvennaja klinicheskaja praktika, 2001, no 3, pp. 54–59.

2. Geht A.B. *Ocenka kachestva zhizni bol'nyh s jepilepsiej* («Assessment of the quality of life of patients with epilepsy»). IX kongress «Chelovek i Lekarstvo», Moscow, 2002.

3. Prikaz Ministerstva Zdravoohranenija RF ot 29.12.2012 no. 1695n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi detjam pri jepilepsii» (zaregistrovano v Minjuste Rossii 21.03.2013 no. 27822): www.consultant.ru.

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

5. Guekht A., Gusev E., Belousov Y., Bykov A., Dzugueva 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.

6. Kutt H. Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. Epilepsia 1984; 25 (suppl. 2): pp. 118–131.

Рецензенты:

Денисенко О.Н., д.фарм.н., профессор кафедры фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск;

Гацан В.В., д.фарм.н., профессор кафедры организации и экономики фармации, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.