

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

ПРИМЕНЕНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ВАЛЬПРОАТОВ В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Хроническое неинфекционное расстройство деятельности мозга – эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний во всем мире, которое характеризуется повторными приступами с разнообразными клиническими проявлениями. Эпилепсия имеет весомые экономические последствия с точки зрения удовлетворения потребностей в медицинских услугах, преждевременной смертности и утраченной трудоспособности. Эпилепсия требует длительной терапии, которая играет решающую роль в выздоровлении пациента и вносит ощутимый вклад в качество жизни. В этом плане одними из наиболее изученных препаратов выбора при разных вариациях как парциальной, так и генерализованной формы эпилепсии являются вальпроаты. В статье приведена экономическая оценка применения таблетированной формы наиболее распространенных лекарственных препаратов вальпроевой кислоты, а также показана возможная минимизация затрат (экономия бюджета) при переходе на наиболее экономически выгодный вариант терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, монотерапия, вальпроаты, вальпроевая кислота, Конвулекс.

P.A. BALUNOV, Remedium

PHARMACO-ECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF VALPROATES IN TABLET FORMS IN EPILEPSY THERAPY

Chronic non-communicable disorder of the brain - epilepsy - is one of the most common neurological diseases in the world and characterized by repeated attacks with a variety of clinical manifestations. Epilepsy has significant economic consequences in terms of meeting health care needs, premature mortality and lost ability to work. Epilepsy requires long-term therapy, which plays a crucial role in the patient's recovery and makes a tangible contribution to the quality of life. In this respect, one of the most studied choices in different variants of both partial and generalized forms of epilepsy is valproates. The article provides an economic assessment of the use of the tablet form of the most common valproic acid drugs, as well as the possible minimization of costs (budget savings) in the transition to the most economically advantageous option of therapy.

Keywords: epilepsy, monotherapy, valproates, valproic acid, Convuleks.

Хроническое неинфекционное расстройство деятельности мозга – эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний во всем мире, которое характеризуется повторными приступами с разнообразными клиническими проявлениями. Оно не имеет возрастных ограничений, и на сегодняшний день во всем мире около 50–65 млн человек страдает этим заболеванием [1, 2].

Несколько лет назад Международная лига против эпилепсии (ILAE) обновила определение эпилепсии, и сейчас рекомендуется ставить данный диагноз на основании одного неспровоцированного приступа с высокой вероятностью рецидивов. Также было принято, что заболевание может считаться «разрешившимся», если припадки не повторялись последние 10 лет и последние 5 лет не происходил прием противоэпилептических лекарств [3].

Эпилепсия требует длительной терапии, которая играет решающую роль в выздоровлении пациента и вносит ощутимый вклад в качество жизни. Эпилепсия имеет весомые экономические последствия с точки зрения удовлетворения потребностей в медицинских услугах, преждевременной смертности и утраченной трудоспособности [1]. Социальную стигматизацию и дискриминацию, которые окружают людей с данной патологией, часто бывает труднее искоренить, чем сами эпилеп-

тические припадки. Данное заболевание налагает значительное бремя не только на отдельных людей, но и на общество в целом. Затраты на диагностику, госпитализацию, проблемы с трудоустройством, ухудшение качества жизни окружающих, кто вынужден заниматься уходом, – все это и многие другие факторы увеличивают не только прямые медицинские, но и косвенные и нематериальные затраты [4].

Лечение эпилепсии основано на ежедневном приеме эффективных противоэпилептических лекарственных препаратов. После многолетнего успешного лечения (2–5 лет), при условии отсутствия припадков, прием лекарств может быть приостановлен [1]. Основным принципом лечения является назначение монотерапии препаратом первого поколения. Старт терапии – крайне важный этап, так как правильность подбора адекватного варианта терапии может укрепить уверенность пациента в положительном исходе лечения, а неверный подбор препарата, наоборот, может посеять сомнения в верности поставленного диагноза, действиях врача и положительном исходе лечения. С учетом того, что не всегда на первом визите в ЛПУ можно со 100%-ной вероятностью определить форму эпилепсии и идентифицировать все типы приступов у каждого конкретного пациента, то выбор первого варианта терапии должен основываться на принципе подбора ЛП с максимально широким спектром действия [5].

В этом плане одним из наиболее изученных препаратов выбора при разных вариациях как парциальной, так и генерализованной формы эпилепсии являются вальпроаты [5]. Они имеют многолетний опыт применения и включены во все международные и российские клинические рекомендации, стандарты лечения и протоколы ведения больных [6–10].

Так как эпилепсии подвержены разные группы лиц вне зависимости от пола и возраста, то крайне важно обеспечить доступность лекарственной терапии для любой социально-экономической группы больных. Одним из механизмов решения проблемы доступности лекарственной терапии и минимизации пробелов в лечении является доступность качественных противоэпилептических препаратов-дженериков как на госпитальном, так и розничном сегменте рынка.

По данным IMS Health, за первые 11 месяцев 2016 г. в РФ всего было продано около 3,5 млн упаковок препаратов вальпроевой кислоты (что на 20% больше аналогичного показателя позапрошлого года). Из них 3,2 млн (94%) приходится на 5 торговых наименований – это Депакин Хроносфера, Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР. Отдельно стоит отметить, что 2,1 млн упаковок в группе топ-5 приходится на таблетированную лекарственную форму вальпроевой кислоты, которая представлена 4 торговыми наименованиями из пяти – это Вальпарин ХР, Депакин хроно, Конвулекс и Энкорат хроно.

Учитывая высокие темпы роста данного сегмента рынка, а также популярность данных четырех препаратов вальпроевой кислоты, особо актуальным становится их сравнительный анализ, в том числе и с фармакоэкономической точки зрения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью данной работы является сравнительный анализ применения оригинальных и дженерических форм вальпроевой кислоты с точки зрения фармакоэкономической эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе были проанализированы таблетированные формы следующих лекарственных препаратов вальпроевой кислоты (табл. 1).

Так как все представленные препараты включены в перечень ЖНВЛП, то для расчета стоимости годового

курса монотерапии были использованы данные по стоимости упаковок из следующего источника: Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 06.02.2017).

Все анализируемые препараты в указанной лекарственной форме были представлены в основном в двух дозировках: 300 и 500 мг. Для унификации полученных данных расчеты проводились исходя из средней стоимости 1 мг действующего вещества каждого из представленных лекарственных препаратов.

При анализе учитывались только прямые медицинские затраты на препараты вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. Прочие расходы принимались равные, так как было сделано допущение, что препараты одного МНН, исходя из принципов биоэквивалентности, обладают схожим профилем эффективности и безопасности и сопутствующие непрямым медицинским и немедицинским затратам будут равными.

Для расчета среднесуточной дозировки использовалась следующая общепринятая терапевтическая схема:

Вес пациента	60 кг
ССД (20 мг/кг/сут)	1 200 мг

С учетом того, что эффективность препаратов находится на одном уровне, целесообразно провести сравнительный анализ объемов затрат и оценить показатель упущенных возможностей при переходе на более экономически эффективную альтернативу.

Анализ «минимизации затрат» – частный случай анализа «стоимость – эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.

Результаты работы были представлены в виде показателей «минимизации затрат» (CMR – cost-minimization ratio) и «упущенных возможностей» (Q), которые рассчитывались по формулам:

$$CMR = DC1 - DC2, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы затрат;

DC1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Таблица 1. Таблетированные формы препаратов вальпроевой кислоты

Вальпарин ХР	Депакин хроно	Конвулекс	Энкорат хроно
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
«Торрент Фармасьютикалс Лтд» (Индия)	«Санофи Винтроп Индустрия» (Франция)	«Г.Л. Фарма ГмБХ» (Австрия)	«Сан Фармасьютикалс Лтд» (Индия)
Срок хранения: 3 года	Срок хранения: 3 года	Срок хранения: 5 лет	Срок хранения: 3 года

Таблица 2. Стоимость упаковок лекарственных препаратов

Торговое наименование	Дозировка	№ (кол-во)	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Средняя стоимость 1 мг, руб.
Вальпарин ХР	300 мг	№30	156,37	0,0174	0,0190
		№100	532,84	0,0178	
	500 мг	№30	312,9	0,0209	
		№100	993,34	0,0199	
Депакин хроно	300 мг	№100	920,74	0,0307	0,0309
	500 мг	№30	465,71	0,0310	
Конвулекс	300 мг	№50	252,51	0,0168	0,0168
	500 мг	№50	420,85	0,0168	
Энкорат хроно	300 мг	№30	147,25	0,0164	0,0176
	500 мг	№30	283,5	0,0189	

$$Q = CMR/DC2, \text{ где}$$

Q – показатель упущенных возможностей;

CMR – показатель разницы затрат;

$DC2$ – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Для более наглядной оценки экономической выгоды был произведен теоретический перерасчет стоимости приобретения годового курса таблетированных препаратов вальпроевой кислоты для города-миллионника с учетом уровня заболеваемости эпилепсией на территории Российской Федерации по данным ВОЗ (0,3%; 2,98 на 1 000 населения) [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сравнительной таблице 2 приведены стоимости упаковок анализируемых лекарственных препаратов, взятых из Госреестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП, а также средняя стоимость 1 мг действующего вещества.

С учетом среднесуточной дозы были произведены расчеты стоимости 1-го дня терапии и годового курса монотерапии анализируемыми препаратами в таблетированной форме. Зелеными ячейками отмечены препараты с минимальной стоимостью курса (табл. 3 и 4).

Стоит также отметить, что на фоне максимальной стоимости оригинального препарата (Депакин хроно) минимальный уровень цены показал Конвулекс – австрийский препарат, опередив по данному показателю индийские дженерики, обычно отличающиеся самыми низкими расценками (табл. 3).

Как видно из таблицы, наиболее экономически выгодным препаратом вальпроевой кислоты является австрийский препарат Конвулекс, который дешевле не только французского Депакина хроно, но и индийских аналогов Вальпарин ХР и Энкорат хроно. Экономия при использовании препарата Конвулекс представлена в таблице 4.

Из данных расчетов видно, что применение препарата Конвулекс позволит сэкономить 934, 6 147, 349 руб. по отношению к препаратам Вальпарин ХР, Депакин хроно и Энкорат хроно соответственно. А показатель «упущенных возможностей» (Q) определяет, скольким дополнительным пациентам можно назначить годовой курс терапии при переходе с более затратных препаратов вальпроевой кислоты на менее затратные. Например, на бюджеты, позволяющие провести годовые курсы терапии у 100 человек препаратами Вальпарин ХР, Депакин хроно и Энкорат хроно, можно пролечить препаратом Конвулекс 113, 183 и 105 пациентов соответственно.

Далее для наглядности был произведен расчет затрат на закупку годового курса препаратов вальпроевой кислоты в гипотетическом городе России с населением в 1 млн человек с учетом средних показателей заболеваемости эпилепсией по данным ВОЗ (2,98 на 1 000 населения). На рисунке представлены затраты для покупки анализируемых препаратов 2 980 пациентами.

Из полученных данных видно, что, выбирая Конвулекс в качестве основного препарата вальпроевой кислоты, можно сэкономить от 1 до 18 млн руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего анализа данные дают основания сделать вывод о фармакоэкономическом преимуществе препарата Конвулекс по сравнению с другими лекарственными препаратами вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии в режиме монотерапии. Являясь дженериком австрийской компании, он более выгоден в использовании как по отношению к оригинальному препарату вальпроевой кислоты французского производителе-

Таблица 3. Стоимость лечения одного пациента

Торговое наименование	Стоимость дня терапии одного пациента	Стоимость годового курса терапии одного пациента (365 дней; ССД = 1200 мг)
Вальпарин ХР	22,76 руб.	8 307 руб.
Депакин хроно	37,04 руб.	13 521 руб.
Конвулекс	20,20 руб.	7 373 руб.
Энкорат хроно	21,16 руб.	7 722 руб.

Рисунок. Стоимость годового курса монотерапии для города-миллионника (2 980 пациентов с эпилепсией), руб.

Таблица 4. Сравнительная стоимость лечения препаратами вальпроевой кислоты

Торговое наименование	Стоимость годового курса терапии одного пациента	CMR	Q
Конвулекс	7 373 руб.		
Вальпарин XR	8 307 руб.	934 руб.	13%
Депакин хроно	13 521 руб.	6 147 руб.	83%
Энкорат хроно	7 722 руб.	349 руб.	5%

ля, так и по отношению к двум индийским дженерикам, включенным в данное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ минимизации затрат показал, что наиболее экономически эффективным таблетированным препаратом вальпроевой кислоты является австрийский препарат Конвулекс, характеризующийся минимальными затратами на годовую курс монотерапии. При одинаковых затратах применение препарата Конвулекс обеспечивает лечение дополнительно 83% пациентов по сравнению с препаратом Депакин хроно и дополнительно 13 и 5% пациентов по сравнению с индийскими дженериками Вальпарин XR и Энкорат хроно соответственно.



КОНВУЛЕКС® 100 мг/мл

вальпроевая кислота

Раствор для внутривенного введения, 5 ампул по 5 мл

Готовность №1

- **Конвулекс®** купирует эпилептический статус и серийные приступы.^{1,2}
- **Конвулекс®** не влияет на гемодинамические показатели, не угнетает функцию дыхания, не влияет на уровень сознания пациента.^{1,2}
- **Конвулекс®** готовый раствор для внутривенного введения рекомендуется как препарат выбора при лечении эпилептического статуса на догоспитальном и госпитальном этапах.^{1,2}

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОНВУЛЕКС®

Reg. номер: ЛС-002567 от 01.11.2011. **МНН:** вальпроевая кислота. Раствор для внутривенного введения. 5 мл раствора (1 ампула) содержит: активное вещество – вальпроат натрия 500 мг (эквивалент вальпроевой кислоты 433,9 мг); вспомогательные вещества: натрия гидроксид, натрия гидрофосфата дидекагидрат, вода для инъекций. **Показания:** Эпилептический статус. Эпилепсия различной этиологии – криптогенная, криптогенная и симптоматическая. Генерализованные эпилептические приступы у взрослых и детей: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические. Парциальные эпилептические приступы у взрослых и детей: с вторичной генерализацией или без нее. Специфические синдромы (Бесса, Леннокса-Гасто). Фебрильные судороги у детей. Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте и ее солям или компонентам препарата. Печеночная недостаточность. Острый и хронический гепатит. Нарушения функции поджелудочной железы. Порфирия. Геморрагический диатез. Выраженная тромбоцитопения. Комбинация с метоклопрамидом, звероном, продропидолом, ламотриджином. Нарушение обмена мочевины (в т.ч. в семейном анамнезе). Период лактации. **С осторожностью:** у детей при лечении несколькими противосудорожными препаратами; у детей и подростков с множественными сопутствующими заболеваниями и при тяжелых формах припадков; при нарушении функции почек; у больных с анamnестическими данными о заболеваниях печени и поджелудочной железы; при угнетении костномозгового кроветворения; лейкопении, анемии, тромбоцитопении, при врожденных аномалиях; при органических поражениях мозга; при гипотиреозе; детский возраст (до 2-х лет); беременность (особенно 1 триместр). **Способ применения и дозы:** КОНВУЛЕКС® раствор для инъекций применяют для внутривенного (в/в) введения. При в/в медленном введении рекомендуемая суточная доза составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела. При в/в инфузионном введении рекомендуемая доза составляет 0,5-1 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела в час. При пероральном введении в/в введение дозы не изменяется, первое в/в введение рекомендуется через 12 часов после последнего приема внутрь. Введение раствора для инъекций следует заменить приемом препарата внутрь, как только состояние больного это позволит. Первый прием внутрь рекомендуется также через 12 часов после последней инъекции. При необходимости быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуется следующий подход: в/в введение 15 мг/кг за 5 минут, через 30 минут начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/час при постоянном мониторинговании концентрации до достижения уровня в плазме около 75 мг/мл. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых больных, 25 мг/кг – у подростков, 30 мг/кг – у детей. В качестве инфузионного раствора для Конвулекса® может использоваться изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера. Приготовленный раствор для инфузии может быть использован в течение 24 часов, неиспользованный объем раствора уничтожается. Если в/в применяются и другие препараты, КОНВУЛЕКС® должен вводиться по отдельной системе вливания. **Побочные эффекты:** цефалге, КОНВУЛЕКС® хорошо переносится больными. Побочные эффекты возможны в основном при уровне препарата в плазме выше 100 мг/л или при сочетанной терапии. Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, гастралгия, снижение или повышение аппетита, диарея, гепатит, запоры, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 нед). Центральная нервная система: тремор, изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперэмоциональное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательная беспокойность или раздражительность, атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, зинкофобия, дисартрия, энурез, ступор, нарушение сознания, кома. Со стороны органов чувств: диплопия, нистагм, метельные мушки перед глазами. Со стороны органов кровообращения и системы гемостаза: анемия, лейкопения; тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов приводящие к развитию гиткоагуляции (спровоцирующееся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоизлияниями, гематомами, кровоизлияниями). Со стороны обмена веществ: снижение или увеличение массы тела. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипоглициемия, гипотриглицеринемия, незначительное повышение активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое). Со стороны эндокринной системы: дисменорее, вторичная amenoree, увеличение молочной железы, галакторея. Прочие: периферические отеки, выпадение волос (как правило, восстанавливается после отмены препарата). **Форма выпуска:** Раствор для внутривенного введения 100 мг/мл. По 5 мл препарата в ампулах бесцветного цвета (тип I) с красной точкой разлива и кольцом оранжевого цвета в верхней части; по 5 ампул на прозрачной пластмассовой подложке; по 1 подложке вместе с инструкцией по применению в картонной коробке. **Срок годности:** 5 лет. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. В защищенной от света месте. **Отпуск из аптеки:** По рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в полной инструкции по применению.

Литература: 1. В. Карпов, А.Б. Лебедева, А.М. Сидоров, В.Л. Бараташвили, Б.Е. Хомутов. «От применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе». Неврология, невропсихиатрия, психосоматика, 2012 | (специализация «Эпилепсия»); 53-9. 2. М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, И.А. Волжан, Д.В. Сивасты и др. «Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе». Сборник медицинской помощи. Том 16 №1. 2015-04-2. 3. Приказ МЗ РФ № 36н от 22.01.2016 г. «Об утверждении требований к комплекции лекарственных препаратов и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрирован в Министре РФ 24.02.2016 № 41191)

Информация предназначена для работников здравоохранения. Реклама.

ООО «Валевант», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Тел.: +7 495 510 2879, факс: +7 495 510 2879

VALEANT

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Эпилепсия. Информационный бюллетень. Февраль 2017 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>
- Joe Sirven. Who Gets Epilepsy? Epilepsy Foundation. <http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-101/who-gets-epilepsy>
- Fisher RS. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- Strzelczyk A. Neurologist adherence to clinical practice guidelines and costs in patients with newly diagnosed and chronic epilepsy in Germany. *Epilepsy & Behavior*, 2016 Nov, 64(A): 75-82.
- Воронкова К.В. Проблемы в лечении пациентов с эпилепсией и их решение. *Эпилепсия*, http://medi.ru/epilepsy/1517_art2.htm.
- Приказ МЗ и СР РФ №174 от 28 февраля 2005 г. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эпилепсией.
- Glauser T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3): 551–563, March 2013.
- Epilepsys: diagnosis and management. Clinical guideline. NICE. 11 January 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с эпилепсией. 2015 г.
- Протокол ведения больных. Эпилепсия. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*, 2005, 3: 4–73.
- Гехт А.Б., Хаузер В.А., Мильчакова Л.Е., Гусев Е.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Материалы X съезда неврологов с международным участием. Н. Новгород, 2012, 277.