

УДК 616.89-008.454-085.214:615.1:658

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРАЕ.А. Поддубный¹, Е.В. Елисеева¹, А.П. Репьев², Ю.В. Феоктистова¹, Р.К. Гончарова¹, Б.И. Гельцер^{1,3}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1), ³ Владивостокский государственный университет экономики и сервиса (690014, г. Владивосток, ул. Гоголя, 41)

Ключевые слова: деменция, ингибиторы холинэстеразы, мемантин, церебролизин.

Проведен фармакоэкономический анализ использования церебролизина, галантамина, ривастигмина и мемантина в терапии легкой и среднетяжелой формы болезни Альцгеймера. Методом анализа минимизации затрат (СМА) рассчитана стоимость 2-летнего курса лечения. Сравнение фармакоэкономической эффективности препаратов проведено с использованием метода «затраты–эффективность» (СЕА). Результаты исследования показали, что церебролизин (10 мл/сутки) при лечении болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести с позиций фармакоэкономического подхода представляется наиболее предпочтительным в сравнении с другими препаратами.

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции в популяции лиц пожилого возраста. [2, 4, 6]. По предварительным оценкам, в 2005 г. во всем мире общие расходы здравоохранения на БА составляли около 300 млрд долларов США (USD) [15]. По данным США [9], стоимость госпитализации одного больного со слабоумием в возрасте 65–74 лет составляет 2151 USD (с деменцией – 9327 USD, без деменции – 1912 USD); в возрасте 75–84 лет – 3036 USD (с деменцией – 7388 USD, без деменции – 2511 USD); пациенты старше 85 лет обходятся государству в среднем в 3394 USD/случай (из них с деменцией – 5646 USD, без деменции – 2611 USD). В настоящее время основой фармакотерапии БА являются ингибиторы холинэстеразы – ривастигмин (экселон, «Новартис»), галантамин (реминил, «Янссен-Силаг»), донепезил (арисепт, «Пфайзер») и модулятор NMDA-рецепторов – мемантин (акатинол, «Мерц»). Также получены данные об эффективном использовании церебролизина в лечении легкой и среднетяжелой формы БА [2, 3, 5, 7, 12–14]. Учитывая актуальность проблемы, мы поставили перед собой цель провести фармакоэкономический анализ стоимости лечения легкой и среднетяжелой форм БА церебролизином, ривастигмином, галантамином и мемантином, а также сравнить их фармакоэкономическую эффективность.

Материал и методы. Проведен анализ минимизации затрат (Cost Minimization Analysis – СМА) стоимости 2-летнего курса лечения БА галантамином, ривастигмином, мемантином и церебролизином по методу Ю.Б. Белоусова и др. [1] с поправкой цен на зарегистрированные в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЛС) РФ в 2011 г.

(табл. 1). На момент исследования зарегистрированный в РФ донепезил на рынке отсутствовал.

В качестве второго метода фармакоэкономического исследования было решено применить метод «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis – СЕА). По этому методу выполнено сравнение фармакоэкономической эффективности церебролизина, галантамина и ривастигмина при слабой и умеренной степени БА. Проведен анализ публикаций о клинических исследованиях по применению указанных ЛС при лечении пациентов, страдавших БА слабой или умеренной степени. Выбраны сходные по срокам проведения и целевой группе публикации, в которых описана эффективность выбранных препаратов относительно плацебо [2, 3, 8, 11]. Для анализа была взята предельная розничная стоимость галантамина и ривастигмина.

В качестве критерия эффективности был выбран показатель улучшения по шкале ADAS-Cog. Расчеты в соответствии с методикой выполнялись по формуле: $CER = Cost/Effectiveness$.

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, поскольку отсутствовали данные о частоте и длительности госпитализаций пациентов, включенных

Таблица 1
Стоимость препаратов, применяющихся для лечения деменции

| МНН ¹ | Торговое наименование | Форма выпуска | Цена, руб. ² |
|------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Галантамин | Реминил | Табл. прол., 8 мг, № 7 | 688,84 |
| | | Табл. прол., 16 мг, № 28 | 3414,11 |
| | | Табл. прол., 24 мг, № 28 | 3820,13 |
| | Галантамин | Табл., 4 мг, № 14 | 454,14 |
| | | Табл., 8 мг, № 56 | 2418,23 |
| Ривастигмин | Экселон | Табл., 12 мг, № 56 | 2734,56 |
| | | Табл., 1,5 мг, № 28 | 2541,83 |
| | | Табл., 3 мг, № 28 | 2648,85 |
| | | Табл., 4,5 мг, № 28 | 2545,66 |
| | | Табл., 6 мг, № 28 | 3648,85 |
| Мемантин | Мемантин | Табл., 10 мг, № 30 | 1457,80 |
| – | Церебролизин | Амп., 10 мл, № 5 | 1350,00 |

¹ Международное непатентованное наименование.

² В соответствии с Государственным реестром цен на препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС.

в исследование, так же как и данные о частоте нежелательных реакций и мерах, предпринимаемых для их коррекции. Анализ непрямых затрат также не проводился, поскольку протоколы выбранных клинических исследований не предполагали сбор информации о социальном статусе пациентов. Также не представлялось возможным оценить затраты на оплату больничных листов, стоимость производственных потерь и т.д.

Результаты исследования. Согласно инструкции по применению, галантамин назначается 2 раза в сутки. Начальную дозу, составляющую 8 мг/сутки (т.е. 4 мг 2 раза в сутки), следует принимать в течение 4 недель. Поддерживающая доза составляет 16 мг/сутки (т.е. 8 мг 2 раза в сутки), принимается не менее 4 недель. Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимальной рекомендуемой 24 мг/сутки (по 12 мг 2 раза в сутки) следует решать по достижении эффекта и хорошей переносимости препарата. Период с 9-й по 12-ю неделю можно считать третьим этапом подбора дозы. Таким образом, этап подбора дозы от минимальной (8 мг в сутки) до максимальной терапевтической (24 мг в сутки) продлится 12 недель (увеличение дозы один раз в 4 недели). Стоимость лечения при этом в случае использования реминила составит 7927,08 руб., в случае использования галантамина (РФ) – 6969,35 руб.

При продолжении приема реминила (галантамина) в суточной дозе 24 мг стоимость 1-го года терапии составит: $6\,169,47 + 4\,4371,77 = 48\,190,90$ руб. (при использовании дженерика – $6\,969,35 + 31\,580,27 = 38\,549,62$ руб.). Второй год терапии будет стоить 63882 руб. (дженерик – 35549,28 руб.) Два года лечения будут стоить 97852,59 руб. (дженерик – 69864,11 руб.).

Стартовая доза ривастигмина (расчет стоимости терапии таблетированной формой препарата «Экселон») составляет 3 мг/сутки (согласно инструкции по применению 1,5 мг 2 раза в сутки). После 4 недель лечения при хорошей переносимости доза увеличивается 6 мг/сутки (3 мг 2 раза в сутки), далее после 4 недель терапии доза ривастигмина может быть увеличена до 9 мг/сутки (в два приема). По истечении еще 4 недель при хорошей переносимости доза увеличивается до целевой (поддерживающей) – 12 мг/сутки (в два приема), которая в дальнейшем используется для продолжительного лечения. То есть 1-й год терапии будет стоить:

$5083,76 + 5\,297,7 + 5\,091,32 + 5\,297,7 + 47\,679,3 = 68\,449,78$ руб. 2-й год терапии будет стоить 68862,30 руб., два года лечения – 137312,08 руб.

Согласно инструкции к препарату, мемантин назначают в течение 1-й недели в дозе до 5 мг/сутки, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сутки, в течение 3-й недели – 15–20 мг/сутки. При необходимости возможно дальнейшее еженедельное повышение дозы на 10 мг до достижения суточной дозы 30 мг. Если предположить, что пациент продолжает прием мемантина в подобранной дозе 30 мг в сутки, то стоимость подбора

Таблица 2
Сравнительная стоимость двухгодичной терапии БА

| Препарат, режим лечения | Стоимость лечения, руб. | | |
|---------------------------------|-------------------------|------------|-------------|
| | 1-го года | 2-го года | за два года |
| Церебролизин, I (2 курса/год) | 19 440,00 | 19 440,00 | 38 880,00 |
| Церебролизин, II (2 курса/год) | 58 320,00 | 58 320,00 | 116 640,00 |
| Церебролизин, III (2 курса/год) | 116 640,00 | 116 640,00 | 233 280,00 |
| Церебролизин, I (3 курса/год) | 29 160,00 | 29 160,00 | 58 320,00 |
| Церебролизин, II (3 курса/год) | 87 480,00 | 87 480,00 | 174 960,00 |
| Церебролизин, III (3 курса/год) | 174 960,00 | 174 960,00 | 349 920,00 |
| Реминил | 48 190,90 | 49 661,69 | 97 852,59 |
| Галантамин | 34 314,83 | 35 549,28 | 69 864,11 |
| Ривастигмин | 68 449,78 | 68 862,30 | 137 312,08 |
| Мемантин | 51 299,00 | 53 209,70 | 104 508,70 |

терапии и лечения составит в 1-й год 51 299,00 руб. (4081,84+47 217,16), во 2-й год – 53 209,70 руб. Два года лечения будут стоить 104 508,70 руб.

Стоимость медикаментозного обеспечения церебролизином на 1 курс. Расчет стоимости терапии БА церебролизином проведен на основе данных 24-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования трех режимов дозирования при БА средней и легкой тяжести, проведенного Х.А. Alvarez et al. [3], поскольку оно позволяло оценить фармакоэкономическую эффективность различных доз этого ЛС.

Согласно данным исследования, церебролизин может быть назначен в разовой дозе 10, 30 или 60 мл 1 раз в сутки. Режим введения – 5 пять дней в неделю внутривенно капельно на 100 мл 0,9% натрия хлорида. После 4 недель лечения режим введения изменяется: ЛС вводится в прежних объемах 2 раза в неделю внутривенно капельно в течение 8 недель.

Оценка стоимости разных дозовых режимов церебролизина:

12-недельный курс с разовой дозой 10 мл (режим I): $1\,350 \times 4 + 540 \times 8 = 9\,720$ руб.;

12-недельный курс с разовой дозой 30 мл (режим II): $4\,050 \times 4 + 1\,620 \times 8 = 29\,160$ руб.;

12-недельный курс с разовой дозой 60 мл (режим III): $8\,100 \times 4 + 3\,240 \times 8 = 58\,320$ руб.

В соответствии с данными производителя рекомендуется проводить 2–3 курса лечения церебролизином в год. В табл. 2 приведена сравнительная стоимость двухгодичной терапии болезни Альцгеймера, различными препаратами.

На следующем этапе был проведен анализ «затраты–эффективность», который позволяет дать оценку не только уровню экономии затрат, но и сравнить эффективность вложения средств при использовании альтернативных методик лечения. Поскольку появились данные о неэффективности и слабой эффективности мемантина при БА слабой и умеренной степени соответственно [10], данное ЛС из исследования исключено. Анализ показал, что наиболее затратно-эффективным является использование церебролизина в режиме 10 мл/сутки (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение фармакоэкономической эффективности терапии БА по данным литературы [3, 11]

| Показатель | Церебролизин, 10 мл | Церебролизин, 30 мл | Церебролизин, 60 мл | Ривастигмин, 12 мг | Галантамин, 24 мг |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Стоимость курса лечения 1 пациента, руб. | 9 720,00 | 29 160,00 | 58 320,00 | 31 365,88 | 23 360,06 |
| Ко-во больных в группе | 60 | 65 | 68 | 157 | 220 |
| Стоимость курса лечения на группу, руб. | 583 200,00 | 1 895 400,00 | 3 965 760,00 | 492 4443,16 | 5 139 213,20 |
| Кол-во больных с улучшением по ADAS-Cog | 39 | 39 | 40 | 86 | 202 |
| CER, руб | 14 953,85 | 48 600,00 | 99 144,00. | 57 260,97 | 25 441,65 |

Обсуждение полученных данных. Стоимость 2-летней терапии церебролизином оказалась существенно ниже при I режиме дозирования – 10 мл/сутки, 2 или 3 курса в год. Также при терапии БА может быть использован II режим дозирования (30 мл/сутки, 2 или 3 курса в год). Использование III режима дозирования церебролизина (60 мл/сутки, 2 или 3 курса в год) представляется экономически нецелесообразным.

Анализ минимизации затрат показал, что при лечении легкой и среднетяжелой БА предпочтительно использование церебролизина в дозировке 10 мл 1 раз в сутки по 2–3 курса в год. Как видно из данных расчета, церебролизин (10 мл/сутки) при лечении больных с БА легкой и средней степени с позиций фармакоэкономического подхода представляется наиболее предпочтительным, чем другие препараты. Кроме того, необходимо учитывать возможность эффективного совместного применения церебролизина и ингибиторов холинэстеразы [2, 13, 14]. Назначение данного ЛС позволяет значительно отдалить период тяжелых ментальных расстройств и связанную с этим необходимость стационарного ухода за больными. Незначительный риск лекарственных взаимодействий и хорошая переносимость, свойственные церебролизину, позволяет использовать его у возрастных пациентов, получающих лечение по поводу сопутствующей патологии. Доказанная эффективность препарата, хорошая переносимость и возможность применения совместно с ингибиторами холинэстеразы позволяют больным, получающим церебролизин, самостоятельно справляться со своими повседневными потребностями в течение длительного периода заболевания.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. и др. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. Качественная клиническая практика. 2009. URL <http://www.clinvest.ru/part.php?pid=148> (дата обращения 22.01.2013).
2. Allegri R.F, Guekht A. Cerebrolysin improves symptoms and delays progression in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // *Drugs of Today*. 2012. No. 48, Suppl. A. P. 25–41.
3. Alvarez X.A., Sacabelos R., Laredo M. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Eur. J. Neurol*. 2006. Vol. 13, №1. P. 43–54.
4. Alzheimer's Association. 2009. Alzheimer's disease facts and figures. URL: http://www.alz.org/national/documents/report_alz-factsfigures2009.pdf (дата обращения 22.01.2013).
5. Bae C.-Y., Cho C.-Y., Cho K. et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2000. Vol. 48, No. 12. P. 1566–1571.
6. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al. Global prevalence of

dementia: a Delphi consensus study // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 2112–2117.

7. Gauthier S. Results of a 6month randomized placebo controlled study with Cerebrolysin in Alzheimers disease // *Europ. J. Neurol*. 1999. Vol.6, suppl. 3. P. 28.
8. Wilcock G.K., Lilienfeld S., Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1445–1449.
9. Improving hospital care for persons with dementia / ed. N.M. Silverstein, K. Maslow. New York: Springer Pub. Co., 2006, 272 p.
10. Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P.T. et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.69.
11. Rösler M., Anand R., Cicin-Sain A. et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial // *BMJ*. 1999. Vol. 318. P.633–640.
12. Rainer M., Brunbauer M., Dunky A. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // *Wien. Med. Wochenschr*. 1997. Vol. 147. P. 426–431.
13. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a doubleblind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // *J. Neural. Transm*. 2002. Vol. 62, suppl. P. 265–275.
14. Ruether E., Husmann R., Kinzler E. et al. A 28-week, doubleblind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2001. Vol.16, No. 5. P. 253–263.
15. Wimo A., Winblad B., Jonsson L. An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005 // *Alzheimers Dement*. 2007. Vol. 3. P. 81–91.

Поступила в редакцию 31.01.2013.

PHARMAECONOMIC ASPECTS OF TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

E.A. Poddoubniy¹, E.V. Eliseeva¹, A.P. Repiev², Yu.V. Feoktistova¹, R.K. Goncharova¹, G.I. Geltser^{1,3}

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), ² Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Cerebral Accident of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (1 Ostrovityanova St. Moscow 117997 Russian Federation), ³ Vladivostok State University of Economics and Service (41 Gogolya St. Vladivostok 690014 Russian Federation)

Summary – The authors have conducted pharmacoeconomic analysis of the use of Cerebrolysin, galantamine, rivastigmine and memantine when treating mild and medium-severe forms of Alzheimer's disease. The cost-minimisation analysis was a method of calculating a 2-year treatment course. The cost-effectiveness analysis was a method of comparing the pharmacological efficiency of medications. As reported, Cerebrolysin at a dose of 10 ml/day used to treat Alzheimer's disease in mild and medium-severe forms appears to be most preferable, from the pharmacoeconomic standpoint, compared with the other drugs.

Key words: dementia, cholinesterase inhibitors, memantine, Cerebrolysin.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 80–82.