

УДК 616.89-008.454-085.214:615.1:658

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**Е.А. Поддубный<sup>1</sup>, Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, А.П. Репьев<sup>2</sup>, Ю.В. Феоктистова<sup>1</sup>, Р.К. Гончарова<sup>1</sup>, Б.И. Гельцер<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup> НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1), <sup>3</sup> 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 <sup>1</sup>	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена, руб. <sup>2</sup>
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
		Табл., 12 мг, № 56	2734,56
Ривастигмин	Экселон	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

<sup>1</sup> Международное непатентованное наименование.

<sup>2</sup> 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, позволяют 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](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. Poddoubniy<sup>1</sup>, E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, A.P. Repiev<sup>2</sup>, Yu.V. Feoktistova<sup>1</sup>, R.K. Goncharova<sup>1</sup>, G.I. Geltser<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> 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), <sup>3</sup> 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.