

УДК 616.894–053.8–085.003.2

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АКАТИНОЛОМ (МЕМАНТИНОМ) БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Несмотря на то, что лечение старческих деменций и болезни Альцгеймера (БА), в частности – насущная медико-социальная проблема [1, 4, 6, 10], ряд лекарственных препаратов, чья действенность и клиническая эффективность основаны на научно-доказательных данных (РКИ и натуралистических исследованиях соответственно), ограничен [1, 6, 10–12]. При этом лишь у акатинола-мемантина (далее А) подтверждены действенность и клиническая эффективность в лечении средней (MMSE 10–14) и тяжелой (MMSE < 10) деменции при БА [1, 6, 7, 10–12]. В настоящее время в ранжир целостной оценки лекарственного препарата рекомендовано внедрять фармакоэкономический анализ [4, 7, 12, 13]. Хотя в ряде указанных работ изучены экономические аспекты лечения БА, механический перенос результатов, использование зарубежных данных некорректно в силу различий в демографической ситуации, организации здравоохранения и социального обеспечения, затрат на типовые медицинские услуги. При этом недостаточно данных о долгосрочной экономической эффективности лечения БА [2, 6, 7] при учете ожидаемой продолжительности жизни больных с верифицированной БА и необходимости пожизненной патогенетической фармакотерапии [1, 11, 12].

Цель исследования: фармакоэкономический прогноз пятилетнего лечения акатинолом (мемантином) БА по сравнению с «обычным лечением», используемым в повседневной отечественной психиатрической практике [8].

Описание модели исследования

Проведено долгосрочное фармакоэкономическое моделирование (затраты–эффективность) процесса терапии БА с применением А. Временной горизонт модели соответствует примерному сроку дожития больных после верификации диагноза БА [1, 10, 13]. В основу фармакоэкономического прогноза положена модель Маркова. Для расчетов использован программный пакет DATA 3.0 TreeAge Inc. Выбор математического моделирования объясняется неполнотой данных о долгосрочной клинической эффектив-

ности А [2, 6, 7, 11]. В модели рассмотрены три состояния пациента: до помещения в психоневрологический интернат (ПНИ) при лечении А в больничных и во внебольничных условиях («преинституционализация»), пребывание в ПНИ («институционализация»). Модель основана на трех состояниях, характеризующих тяжесть проявлений БА: «Средняя степень тяжести БА» (при MMSE ≥ 10), «Тяжелая БА» (MMSE < 10) и «накопительное» состояние, из которого нет исхода, или «Смерть». Отечественные данные указывают на различия в длительности госпитализаций и частоте амбулаторных визитов пациентов указанных двух групп БА по данным ретроспективного анализа и на фоне терапии А [7, 8]. Моделирование проведено для пациентов возрастных групп 70–74, 75–79 и 80–84 лет. Из указанных выше исследований получены данные, позволяющие сравнить объем медицинских услуг, получаемых больными БА при «обычном лечении» и при выборе терапии А. Предположено, что основные вероятностные и стоимостные параметры модели, объемы потребления медицинских ресурсов одинаковы для выделенных возрастных групп (табл. 1).

Моделирование предполагает ряд допущений. Предположено, что на начало моделирования (момент выбора А) 32% пациентов пребывали в состоянии «тяжелая БА» и 68% – «средняя БА», соответственно распределению популяции больных БА в ПНД [8]. Предположено также, что эффект А в аспекте снижения риска перехода из состояния «Средняя тяжесть БА» в состояние «Тяжелая БА» реализуется в первые полгода лечения [12], и «торможение процесса» не связано напрямую с возрастом пациента [9, 11]. Оценка вероятности перехода в более тяжелое состояние соответствует динамике MMSE [12, 13]. Возрастные коэффициенты смертности различны в выделенных возрастных группах [7]. Предположено, что вероятность перехода из состояний «Средняя БА» и «Тяжелая БА» в летальный исход одинакова, будучи, однако, вдвое выше [12], чем среди «здоровых» сверстников [3] с учетом распределения по полу больных БА [4, 7, 8].

Таблица 1

Характеристики состояний модели

Характеристика	Средняя степень тяжести БА	Тяжелая степень БА	Источник
Доля мужчин (%)	40	40	[1, 4, 8]
Доля пациентов (%) в данном состоянии на начало моделирования	68	32	[7, 8]
Вероятность перехода из состояния «Средняя тяжесть БА» в состояние «Тяжелая БА» за цикл* вне зависимости от возраста пациента	0,0467		[7, 8, 13]
Вероятность летального исхода за цикл			
в 70–74 лет	0,02396	0,02396	[1, 6, 10, 12, 13]
в 75–79 лет	0,03742	0,03742	
в 80–84 лет	0,05693	0,05693	
Доза А (мг в сутки)	20	20	[2, 6, 7]
Усредненная длительность госпитализации при лечении А (койко-дней) за цикл*	21,60	27,86	[7]
Усредненная длительность госпитализации при «обычном лечении» (койко-дней) за цикл*	47,47	20,86	[7]
Число амбулаторных визитов в ПНД при выборе А за цикл*	1,87	3,57	[7]
Число амбулаторных визитов в ПНД при «обычном лечении» за цикл*	2,13	2,43	[7]

Примечания: * – длительность цикла равна 6 месяцам (примерный срок, когда проявляется существенный ресурсосберегающий эффект А) [8, 11].

Таблица 2

Продажи акатинола (мемантина) в РФ в первом полугодии 2010 года

Сегменты	Форма выпуска (таблетки)	Продажа, упаковки	Продажа (руб.)	Стоимость 1 мг (руб.)	Число среднетерапевтических доз (тыс.)	Стоимость суточной дозы А (руб.)	Стоимость курса А за 6-месячный цикл (руб.)
ДЛО	А10мг N30	283	605 650	7,13	4,25	142,67	26 038
ДЛО	А 10мг N90	38	197 252	5,77	1,71	115,35	21 052
ПБ	А 10мг N30	4 411	8 813 061	6,66	66,17	133,20	24 309
ПБ	А10мг N90	1 574	7 668 028	5,41	70,83	108,26	19 757
Аптека	А10мг N30	35 686	66 456 659	6,21	535,29	124,15	22 658
Аптека	А 10мг N90	20 935	98 251 555	5,21	942,08	104,29	19 033

Усредненные длительность эпизода госпитализации и число амбулаторных визитов на фоне А в группе «средней БА» снижены с 47,5 до 21,6 койко-дней и с 2,1 до 1,9 соответственно; для «тяжелой БА», возможно небольшое увеличение с 20,9 до 27,9 и с 2,4 до 3,6 соответственно [7]. В случае тяжелой деменции фармакоэкономическое доминирование А проявлялось в снижении бремени семьи по уходу за больным. Все пациенты в состояниях «Средняя БА», «Тяжелая БА» в течение пяти лет (временной горизонт моделирования) получали А в среднесуточной дозе 20 мг, согласно клинических рекомендаций [6, 9, 11], как правило, выполняемых в повседневной практике [7, 8]. Цена на А при расчете затрат на амбулаторную фармакотерапию рассчитана на основе базы данных «Розничный аудит ГЛС в РФ» компании IMS (RMBC) за 1 полугодие 2010 года (за второе полугодие 2010 г. база данных при написании статьи не была доступна). По данным о полном объеме продаж в РФ рассчитана средняя цена мг активного вещества и курсовая доза А за цикл. Оценка проведена для трех сегментов рынка: системы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО-ОНЛС), больничных (ПБ) и аптечных продаж (табл. 2).

Как следует из табл. 2, основной (более 90%) объем продаж в натуральном и денежном выражении пришелся на аптечный сектор. За последующие полгода не отмечено значительной динамики

цен: в январе 2011 года средние цены А в Москве, по данным справочной службы «Медицина для Вас» (<http://www.medlux.ru>), в зависимости от количества таблеток в упаковке составили 4,7–5,4 рублей за 1 мг. Цены аптечного сегмента в регионах РФ обычно выше, чем в Москве, поэтому в расчетах принята средневзвешенная цена аптечного сегмента за 2010 год. Затраты на сопутствующую лекарственную терапию не учтены, хотя показано [7], что при применении А потребление психотропных препаратов снижено за счет упорядочивающего поведенческого и возможного антипсихотического эффектов [5, 6] при сохранении необходимости в соматотропных препаратах. Расчет затрат на госпитализацию и амбулаторные визиты осуществлен на основе тарифов, утвержденных Правительством РФ (в ред. Постановления Правительства РФ от 04.10.2010 г. №782 «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма МЗиСР РФ от 21.12.2009 г. №20-0/10/2-10360 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год»). При расчете стоимости медицинских услуг базовые тарифы умножены на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Психиатрия») для каждого типа

медицинских услуг. В итоге нормативы затрат на единицу медицинской помощи в соответствии с Программой составили: на одно посещение врача ПНД – 271 рубль; на койко-день при госпитализации – 1 591 рубль. Затраты на лечение в дневном стационаре не учтены в связи с априорно указанной тяжестью состояния больных [8]. Средние затраты на внебольничное лечение БА незначительны в связи с несистематическим антидементным лечением при акценте на относительно «дешевую» психофармакотерапию, а также малым охватом (не более трети) лечением диспансерной выборки дементных больных [8]. Отсюда затраты на «обычное» для повседневной практики ПНД амбулаторное лечение БА приравнены к нулю, что усложняет сравнение затрат со сценарием выбора А. В расчетах использован коэффициент дисконтирования 6,88% (МинФин РФ, облигации федерального займа с постоянным купонным доходом, документарные именные, выпуск 25075. Дата начала размещения: 28.07.2010. Дата погашения: 15.07.2015). При расчетах не учтена индексация цен на лекарственные препараты в отличие от ежегодной индексации тарифов на медицинские услуги в размере 15%. При анализе чувствительности оценены затраты при допущении, что фиксированная доля больных тяжелой БА постоянно находится в ПНИ (в соответствии с его емкостью в зоне обслуживания). В этом случае учтено, что стоимость суток содержания в ПНИ – 1 200 рублей (экспертные данные, полученные при опросе представителей регионов, участвовавших в многоцентровом исследовании [7]), а пациенты не регоспитализированы в связи с утяжелением психического состояния, так как успешно лечатся в интернате психиатром.

Результаты моделирования

Ожидаемые медицинские затраты на терапию БА в группе А сопоставимы с таковыми в группе «обычного лечения» (табл. 3) и в зависимости от возрастной группы для А находятся в ранжире 334,2–476,3 тысяч рублей. Однако затраты при «обычном лечении» незначительно (0,5–1,1%)

Таблица 3
Ожидаемые медицинские затраты на пациента на пятилетнюю терапию БА (руб.)

Возрастная группа (лет)	А	«Обычное лечение»	Разность А – «обычное лечение»
70–74	476 291	481 288	-4 996
75–79	411 333	414 721	-3 388
80–84	334 146	335 884	-1 738

Таблица 4

Ожидаемая длительность госпитализации при пятилетней терапии БА (койко-дни)

Возрастная группа (лет)	А	«Обычное лечение»	Разность А – «обычное лечение»
70–74	189,06	270,17	-81,12
75–79	163,78	234,66	-70,87
80–84	133,65	192,25	-58,60

выше для групп больных 70–74, 75–79 и 80–84 лет соответственно, чем в группах сравнения при выборе А. С возрастом, вследствие увеличивающегося риска смерти, снижены ожидаемые затраты на терапию БА и разность затрат между возрастными группами при лечении А и «обычной терапией».

Ожидается, что на фоне терапии А средняя длительность госпитализации в расчете на пациента снизится на 30% [7] (табл. 4).

На фоне терапии А структура медицинских затрат изменится типичным для применения более эффективного и более дорогостоящего препарата образом. Суммарные затраты на терапию А (из больничных затрат вычленены расходы на обеспечение А, что в пользу «обычного лечения») в течение пяти лет составят 28,4–29,2%, на госпитализацию (в ПБ) – 69,5–70,3%, визиты в ПНД – 1,3% (табл. 5).

В группе «обычного лечения» вне зависимости от возрастной группы 98,7% затрат приходится на пребывание пациента в ПБ. Применение А позволит снизить нагрузку на больничное звено при увеличении затрат на амбулаторную фармакотерапию более высокого качества, что наблюдается и при длительном лечении инновационными психотропными препаратами тяжелых психических расстройств. При этом ожидается (как и наблюдается в течение последних 10 лет), что затраты на медицинские услуги (госпитализации) будут и далее расти быстрее цен на импортные препараты, привязанные к доллару или евро.

Анализ чувствительности. Результаты моделирования чувствительны к изменению стоимости койко-дня. Как следует из рис. 1, при затратах около

Таблица 5

Прогнозируемая структура затрат при пятилетней терапии А

Возрастная группа (лет)	Затраты (руб.)	Доля (%)				
		Лекарства	ПБ	Визиты	Лекарства	ПБ
70–74	135 225	334 888	6 179	28,39%	70,31	1,30
75–79	118 149	287 867	5 317	28,72%	69,98	1,29
80–84	97 619	232 231	4 296	29,21%	69,5	1,29

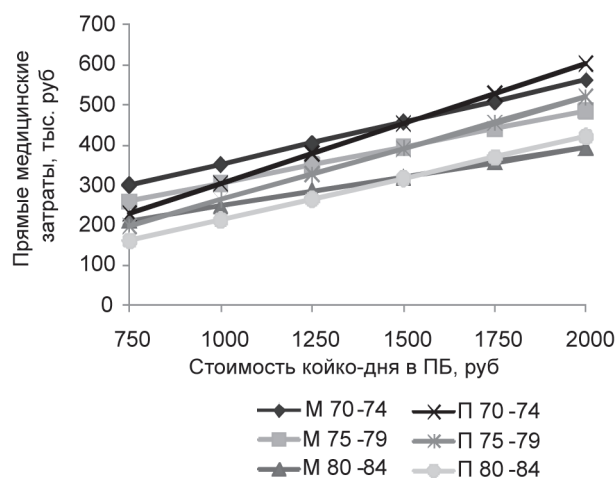


Рис. 1. Зависимость затрат на терапию БА от стоимости койко-дня

1 550 рублей (группы 70–74 лет – 1 544,3 руб.; 75–79 лет – 1 546,7 руб.; 80–84 лет – 1 563,2 руб.) выбор и применение А экономически целесообразны на уровне популяции больных БА. При этом таков, как указано выше, усредненный показатель затрат на день госпитализации в настоящее время.

На рис. 2 представлены результаты моделирования медицинских затрат при терапии БА в зависимости от стоимости дня пребывания в ПНИ при учете пребывания там 3% пациентов с тяжелой БА (существующее положение [9]).

На рис. 3 указаны результаты моделирования медицинских затрат при терапии БА в зависимости от доли пациентов с тяжелой БА, находящихся в ПНИ при дне пребывания в 1 200 рублей.

Результаты, приведенные на рис. 2 и 3, свидетельствуют, что учет затрат на пребывание части пациентов в ПНИ не изменяет основных прогнозируемых тенденций, но делает их более явными, увеличивая как медицинские затраты, так и разницу

между группами А-мемантина и «обычного лечения». В то же время конечные результаты в большей степени чувствительны к доле пациентов, находящихся в ПНИ (пока мизерной и не соответствующей реальной потребности: [8, 9]), чем к затратам на их содержание.

Заключение

Построенная модель – пока единственная в РФ и в ряду немногих [4, 6, 11, 13] попыток длительного прогнозирования медицинских затрат при долгосрочной терапии БА А-мемантином. В рамках модели выбор и применение А-мемантина существенно не уменьшает медицинские издержки, но приводит к существенному перераспределению медицинских затрат со значительным увеличением удельного веса амбулаторной фармакотерапии при снижении потребности в больничном лечении. Учет затрат на содержание больных тяжелой БА в ПНИ суще-

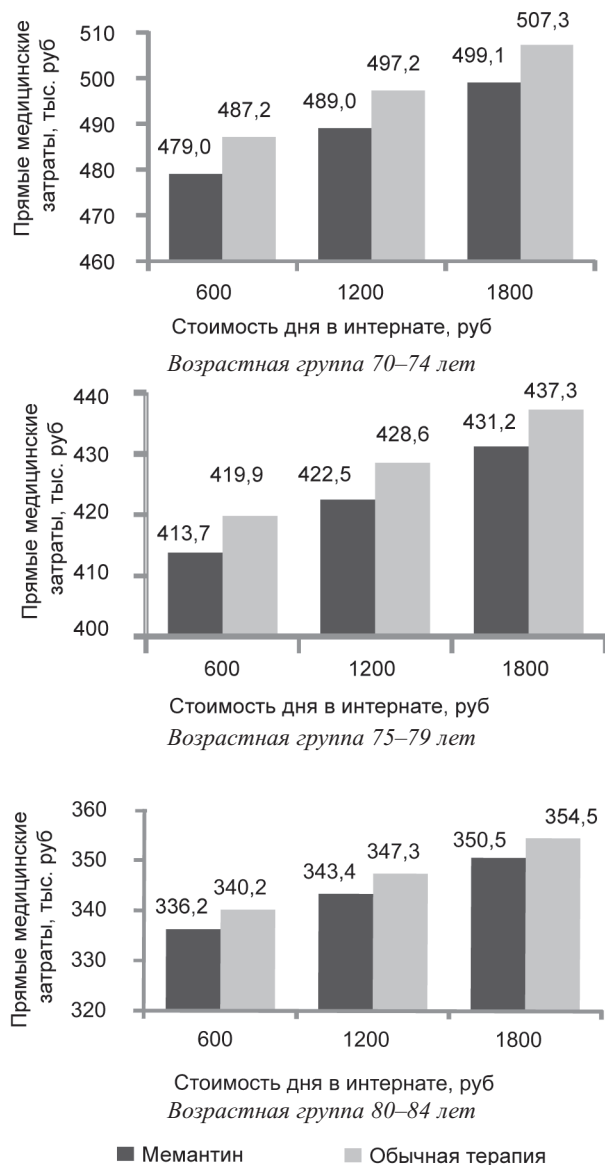


Рис. 2. Зависимость медицинских затрат от стоимости дня пребывания в интернате 3% пациентов с тяжелой БА

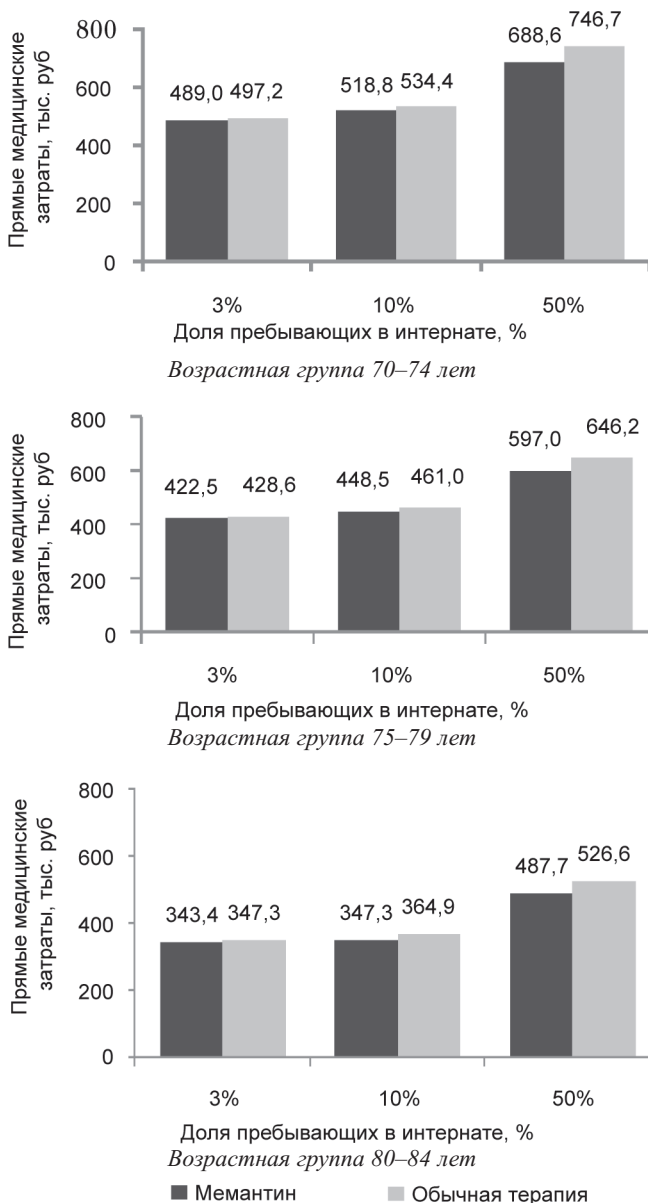


Рис. 3. Зависимость медицинских затрат от доли пациентов с тяжелой БА

ственно повышает прогнозируемый экономический эффект применения А-мемантина по сравнению с «обычным лечением». Таким образом, выбор и применение А в «ресурсоемкой» группе наиболее тяжелых больных БА клинически и экономически обоснован в условиях отечественной психиатрической практики.

Ограничения исследования вытекают из самого метода моделирования. В связи с позицией анализа, учитывающего лишь медицинские издержки, в прогнозе не учтено, что большей части пациентов с тяжелой БА необходим круглосуточный уход. Пока же забота о больных БА тяжким бременем ложится на близких или больничным медперсонал [1, 7, 8]. Не учтены дополнительные затраты на общемедицинскую помощь при БА. В модели рассмотрен «пессимистический» сценарий, не учитывающий возможного сокращения медицинских затрат (снижение потребления психотропных препаратов) на фоне терапии А-мемантина, как и бремени неформальных опекунов, близких пациентов [7], составляющего за рубежом (в РФ его предстоит объекти-

визировать) до трети суммарного «груза» БА [6]. Предположено, что пациенты в ПНИ не получают А как исчерпавшие потенциал улучшения или стабилизации [13]. В реальной практике ПНИ применение А, видимо, снижает нагрузку на персонал, по аналогии с больничным содержанием. Предположено, что пациенты ПНИ не будут госпитализированы по причине психических и поведенческих расстройств на фоне БА, но при «обычном лечении» риск госпитализации, видимо, выше, чем при лечении А в связи с его косвенным антипсихотическим и упорядочивающим эффектами [5, 7]. Контингент ПНД не соответствует выборке больных БА в целом [1, 4], так как психиатрическая служба кумулирует наиболее тяжелых пациентов, возможно, менее реагирующих на антидементную терапию [11–13]. Показания назначения А ограничены, по данным клинических рекомендаций [1, 6, 11, 12], средней и тяжелой степенями БА. Возможно (и это предстоит доказать), систематическое лечение А больных на менее продвинутых стадиях БА приведет к большему клиническому и экономическому эффектам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007. 359 с.
2. Гаврилова С.И., Герасимов Н.П., Калын Я.Б. и соавт. Долгосрочные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного открытого клинического исследования эффективности и безопасности препарата "Акатинол мемантин" // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, Вып. 1. С. 32–37.
3. Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. Росстат. М., 2010. 525 с.
4. Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты болезни Альцгеймера // Психиатрия. 2008. № 4–6. С. 7–12.
5. Колыхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты мемантина у пациентов с деменцией // Психиатрия. 2008. № 4–6. С. 65–69.
6. Любов Е.Б. Мемантин при болезни Альцгеймера: клиническая и экономическая позиции // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, Вып. 3. С. 96–102.
7. Любов Е.Б. и группа исследователей. Клинико-функциональный и ресурсосберегающий эффекты лечения мемантином деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, Вып. 1. С. 33–42.
8. Любов Е.Б., Еналиев И.Р., Крюченкова Т.П. Клинико-эпидемиологические, фармакоэпидемиологические и экономические аспекты старческих деменций // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, Вып. 2. С. 33–39.
9. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 27 с.
10. Чикина Е.С., Медников О.И., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономические аспекты деменции в РФ // Российский Медицинский Журнал. 2005. Т. 13, № 20. С. 1354–1360.
11. American Psychiatric Association: Practical Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias: Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2005. 93 p.
12. NICE technology appraisal guidance 111 (amended September 2007, August 2009) Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended), National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
13. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): A systematic review and economic model. Produced by: Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula Medical School, University of Exeter, 2010. 403 p. <http://www.nice.org.uk>

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АКАТИНОЛОМ (МЕМАНТИНОМ) БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е. Б. Любов

Фармакоэкономическое моделирование пятилетней терапии акатинолом (мемантином) болезни Альцгеймера средней-тяжелой степеней указывает на доминирование акатинола над типовой («обычной») для повседневной психиатрической практики терапией за счет меньшего риска госпитализации и помещения в психоневрологиче-

ский интернат. Сенситивный анализ подчеркивает зависимость результатов моделирования от величины койко-дня и доли пациентов, находящихся в интернате.

Ключевые слова: акатинол, болезнь Альцгеймера, фармакоэкономическое моделирование.

PHARMACOECONOMIC PROGNOSIS FOR LONG-TERM TREATMENT OF ALZHEIMER PATIENTS WITH AKATINOL (MEMANTINE)

E. B. Lyubov

Pharmacoeconomic modeling of a 5-year akatinol (memantine) medication of moderate to severe Alzheimer patients point to superiority of akatinol to standard ('conventional') treatments used in regular psychiatric practice because these patients show lower risk of hospitalization or

placement to a psychoneurological residential facility. Sensitive analysis emphasizes the dependence of the modeling results on the bed turnover parameter and the percentage of patients in residential nursing facilities.

Key words: akatinol, Alzheimer disease, pharmacoeconomic modeling.