

Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.В. БЕЗДЕТКО

/Национальный фармацевтический университет, Харьков/

Резюме

Фармакоэкономічні аспекти застосування інгібіторів протонної помпи в терапії гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби

Н.В. Бездетко

У статті наведено дані фармакоэкономічного аналізу застосування різних інгібіторів протонної помпи у пацієнтів з гастроэзофагеальной рефлюксной хворобою (ГЕРХ). Суть фармакоэкономічного аналізу полягає у порівнянні вартості одиниці ефективності лікування при різних методах терапії.

Важливо знати, наскільки виправдані ці витрати – як співвідносяться між собою вартість того чи іншого препарату та ефект від його застосування.

Визначення економічної доцільності використання різних інгібіторів протонної помпи у пацієнтів із ГЕРХ проводили методом оцінки «витрати–ефективність» із застосуванням моделювання. На основі порівняння еквівалентних доз трьох оригінальних препаратів даного класу (пантопразол – 40 мг, рабепразол – 20 мг, езомепразол – 40 мг на добу) визначали як витрати, так і ефективність препаратів у співставних дозах.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що за умов сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку лікувати ГЕРХ оригінальним рабепразолом не лише ефективно, але й економічно вигідно завдяки швидкому настанню ефекту та високій клінічній ефективності.

Ґрунтуючись на отриманих результатах, показана необхідність і доцільність проведення подальших порівняльних досліджень щодо співвідношення вартості того чи іншого препарату та ефекту від його застосування.

Ключові слова: гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба, інгібітори протонної помпи, фармакоэкономічний аналіз, оцінка клінічної ефективності

Summary

Pharmacoeconomic Aspects of Administration of Proton Pump Inhibitors in Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

N. V. Bezdetko

The article provides data of pharmacoeconomic comparative analysis for various proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. The point of such analysis was to compare the value of the unit of treatment efficacy in different therapy approaches.

It was important to realize the level of justification for treatment costs for various drugs, or how the price of drug correlates with its efficacy.

Cost / benefit economic reasoning for administration of various proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) was made with the use of modeling methodology. Three brand name drugs of this class had been chosen for cost / efficacy comparison in equivalent daily doses: Pantoprazole 40 mg, Rabeprazole 20 mg, Ezomeprazol 40 ml. The results demonstrated that, in circumstances of today Ukrainian pharmaceutical market, the brand name drug Rabeprazole showed the best efficacy / price correlation due to its rapid therapeutic effect and high clinical efficacy. Based on the results obtained, the author argues for further comparative cost / benefit studies for various medications.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, pharmacoeconomic analysis, evaluation of clinical efficacy

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к повреждению дистального отдела пищевода и появлению характерных симптомов (изжога, ретростеральная боль, дисфагия). Симптомы ГЭРБ были известны врачам еще во времена Авиценны, но официально в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра ГЭРБ вошла только в 1999 году. По данным эпидемиологических исследований в настоящее время ГЭРБ является одной из наиболее частых патологий среди

различных заболеваний органов грудной клетки [1–3]. Основной признак ГЭРБ – изжога – выявляют у 25–40% населения в мире. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения в России составляет 40–60% [4]. В Украине до недавнего времени частоту и распространенность ГЭРБ не изучали, в связи с чем официальных статистических данных нет. Вместе с тем, можно предположить значительную распространенность этого заболевания и в нашей стране, так как жалобы на изжогу в практике врача-терапевта встречаются довольно часто. При этом большинство больных лечится самостоятельно, обращаясь к врачу только в случае резкого обострения [1, 5].

Актуальность проблемы ГЭРБ связана не только с ее высокой распространенностью, но и с возможностью возникновения тяжелых осложнений, таких как стриктуры и язвы пищевода, кровотечения, перфорация, развитие пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода [5–7].

Основным классом препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ, в настоящее время являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты этой фармакологической группы входят в клинические рекомендации и стандарты лечения ГЭРБ [6, 8]. Государственный формуляр лекарственных средств рекомендует для лечения ГЭРБ омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол. Эти лекарственные средства представлены на фармацевтическом рынке Украины в общей сложности 68 препаратами различных фирм-производителей. Возникает закономерный вопрос: какой из многочисленных ИПП наиболее рационален в лечении ГЭРБ?

В соответствии с решением согласительного совещания по оптимизации лечения ГЭРБ (Нью-Хавен, 1997) проводимая терапия должна быть патогенетически обоснованной, иметь клинические преимущества (быстро и качественно купировать симптомы заболевания, улучшать эндоскопическую, гистологическую и клиническую картину), обладать хорошей переносимостью, низкой частотой побочных действий, не взаимодействовать с другими препаратами, а также иметь приемлемое соотношение эффективность/стоимость.

В условиях постоянного роста стоимости медицинской и фармацевтической помощи экономический аспект лечения приобретает особое значение. И врачу, и больному важно знать диапазон вероятных затрат на лечение заболевания, в том числе на лекарственную терапию. Не менее важно знать, насколько оправданы эти затраты – как соотносятся между собой стоимость того или иного препарата и эффект от его применения, а также оценивать одновременно эффективность и стоимость альтернативных методов лечения.

Фармакоэкономический анализ применения различных ИПП у пациентов с ГЭРБ и явился целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Клинической эффективностью и безопасностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), обладают оригинальные препараты. Известно, что они, как правило, действуют лучше, чем генерики [10, 11]. Оригинальных ИПП в нашей стране всего несколько: пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Именно эти препараты явились объектами нашего исследования.

Экономическая целесообразность применения различных ИПП у пациентов с ГЭРБ оценена методом «затраты–эффективность» с применением моделирования. «Затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA) – метод фармакоэкономического анализа, при котором проводится сравнение как стоимости (в денежном выражении), так и эффективности (в одинаковых единицах) альтернативных методов лечения (различных лекарственных препаратов), и выявляется, какая из сравниваемых альтернатив позволяет достичь желаемого эффекта при

меньших затратах [12, 13]. При данном виде анализа для каждого из сравниваемых вариантов лечения рассчитывается коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER), который показывает стоимость единицы эффективности при использовании соответствующего метода лечения. В соответствии с задачами фармакоэкономических расчетов единицей эффективности может быть один вылеченный больной, один купированный приступ заболевания, предупреждение одного случая осложнения и т.д.

CER рассчитывается по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

где CER – коэффициент «затраты–эффективность»; DC – прямые затраты (расходы, связанные с лечением больного); IC – косвенные затраты (расходы и издержки, связанные с потерей пациентом трудоспособности); Ef – эффективность лечения, выраженная в единицах, соответствующих выбранным критериям терапии.

При проведении фармакоэкономических расчетов в данном исследовании учитывались только прямые затраты на лекарственную терапию. Стоимость анализируемых препаратов определялась как средняя оптовая цена (без учета розничной надбавки) по состоянию на 01.06.2011 г. по данным электронной базы еженедельника «Аптека» – «Аптека on line» [14]. Данные об эффективности анализируемых препаратов взяты из результатов РКИ, указанных ниже.

Результаты и их обсуждение

Клиническая эффективность и безопасность всех без исключения лекарственных препаратов связана с их фармакологическими свойствами, которые, в свою очередь, обусловлены особенностями химического строения лекарственных веществ. Все ИПП имеют близкий механизм действия, в связи с чем весьма эффективны при лечении ГЭРБ. В то же время, между препаратами существуют важные фармакологические различия, которые могут существенно влиять на определенные аспекты их клинической эффективности. Все ИПП – пролекарства, т.е. в таблетке они находятся в химически неактивном состоянии, а в химически активную форму превращаются в организме человека.

В зарубежных исследованиях показано, что препараты, фармакологический профиль которых включает быстрое начало и сильное антисекреторное действие, имеют существенное экономическое преимущество перед аналогами за счет сокращения общей длительности лечения. В ряде работ обоснована фармакоэкономическая целесообразность применения рабепразола в терапии кислотозависимых состояний [19–22].

В современной гастроэнтерологии под эффективностью ИПП понимается время наступления клинической ремиссии, заживление эрозий, язвенного дефекта, предупреждение рецидивов. При этом обязательно учитывается качество жизни пациента в период до наступления клинической ремиссии: скорость купирования изжоги/боли и время бескислотных прорывов [23, 24].

Учитывая тот факт, что все ИПП вызывают дозозависимый кислотосупрессивный эффект, их эффективность следует оценивать только при сравнении эквивалентных доз: пантопразол – 40 мг,

рабепразол – 20 мг, эзомепразол – 40 мг в сутки. Рекомендуемый курс лечения ГЭРБ – 4 недели. При необходимости терапия может быть продолжена [8, 23, 24].

Суть фармакоэкономического анализа заключается в сравнении затратной эффективности альтернативных медицинских технологий или другими словами – в сравнении стоимости единицы эффективности лечения при разных методах терапии. Стоимость анализируемых препаратов и величина затрат на курс лечения каждым из них приведены в таблице 1. С учетом указанных затрат сравнение ИПП проведено по каждому из указанных выше критериев эффективности.

Скорость купирования изжоги/боли. Влияние различных ИПП на выраженность изжоги при однократном приеме препаратов изучено в ряде РКИ. В большинстве работ ИПП с помощью pH-мониторинга сравнивались по скорости достижения и времени удержания pH >3 и pH >4. Показано, что по этим показателям рабепразол в дозе 20 мг превосходит пантопразол [25–27] и эзомепразол [28] (табл. 2).

С клинической точки зрения более показательным критерием эффективности является доля пациентов, у которых однократный

Таблица 1. Стоимость лекарственных препаратов

МНН	Форма выпуска	Цена упаковки, грн
Рабепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	296,3
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	147,5
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	170,1
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	83,7
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	108,9
Алюминия фосфат (Фосфалюгель)	Гель для перорального применения, пакет 20 г, №20	45,2
Гидроталцит (Талцид)	Табл. жевательные 500 мг, №20	22,7
Алгелдрат и магния гидроксид (Маалокс)	Суспензия для перорального применения, пакет 15 мл, №30	69,9

Таблица 2. Фармакоэкономическая эффективность купирования изжоги при однократном приеме различных ингибиторов протонной помпы (расчеты производились исходя из стоимости оригинальных препаратов)

МНН	Форма выпуска	Цена упаковки, грн	Стоимость 1 дня лечения, грн	Эффективность купирования изжоги при однократном приеме, %	Стоимость купирования приступа изжоги у 100 больных, грн	Стоимость купирования 1 приступа изжоги, грн
Рабепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	296,3	21,17	64	2117	33,1
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	147,5	21,07	24	2107	87,8
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	170,1	12,2	24	1220	50,8
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	83,7	12,0	20	1200	60,0
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	108,9	7,8	20	780	39,0



Рис. 1. Алгоритм купирования приступа изжоги у пациентов с ГЭРБ различными оригинальными ингибиторами протонной помпы

прием ИПП позволяет купировать симптом изжоги. По этому показателю прямых сравнений между рабепразолом и эзомепразолом не проводилось. В открытом многоцентровом клиническом исследовании, включавшем 2579 пациентов, M. Robinson и соавторы показали, что рабепразол в первый же день приема позволяет полностью купировать симптомы дневной изжоги у 64,0% пациентов и ночной – у 69,2% [29]. Прямое сравнение между эзомепразолом и пантопразолом в РКИ EXPO показало, что в первый день приема указанных препаратов симптом изжоги удается купировать соответственно у 24% и 20% пациентов [30].

Пациентам, у которых при однократном приеме ИПП купировать изжогу не удается, рекомендуется прием антацидов. По результатам анализа продаж [31] одним из наиболее часто применяющихся является антацид, содержащий алгелдрат и магния гидроксид (препарат Маалокс), который в данной ситуации назначается по 15 мл 4 раза в сутки [32]. Государственный формуляр рекомендует для применения в клинике антацидные препараты гидроталцит (Тальцид по 1–2 таблетки 4 раза в сутки) и алюминия фосфат (Фосфалюгель по 1–2 пакетика 3 раза в сутки)

[9]. При проведении моделирования авторы предположили, что вероятность применения пациентами указанных препаратов одинакова. В соответствии с данным предположением по приведенному ниже алгоритму (рис. 1) проведем расчет стоимости купирования изжоги различными ИПП без учета затрат на дополнительный прием антацидов и с учетом таких затрат.

Результаты расчетов (табл. 3) убедительно показывают, что при купировании симптома изжоги у пациентов с ГЭРБ рабепразол при однократном приеме не только эффективнее, но и экономически выгоднее, чем другие ИПП.

Время наступления клинической ремиссии является наиболее важным критерием эффективности лечения ГЭРБ

Таблица 3. Фармакоэкономическая эффективность купирования изжоги при однократном приеме различных ингибиторов протонной помпы

МНН	Форма выпуска	Цена упаковки, грн	Стоимость 1 дня лечения, грн	Эффективность купирования изжоги при однократном приеме, %	Стоимость купирования приступа изжоги у 100 больных без учета затрат на антациды, грн	Стоимость купирования 1 приступа изжоги без учета затрат на антациды, грн	Стоимость купирования приступа изжоги у 100 больных с учетом затрат на антациды, грн	Стоимость купирования 1 приступа изжоги с учетом затрат на антациды, грн
Рабепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	296,3	21,17	64	2117	33,1	2434	38,0
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	147,5	21,07	24	2107	87,8	2775	115,6
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	170,1	12,2	24	1220	50,8	1886	78,6
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	83,7	12,0	20	1200	60,0	1899	95,0
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	108,9	7,8	20	780	39,0	1480	74,0
Алюминия фосфат (Фосфалюгель)	Гель для перорального применения, пакет 20 г, №20	45,2						
Гидроталцит (Талцид)	Таблетки жевательные 500 мг, №20	22,7						
Алгелдрат и магния гидроксид (Маалокс)	Суспензия для перорального применения, пакет 15 мл, №30	69,9						

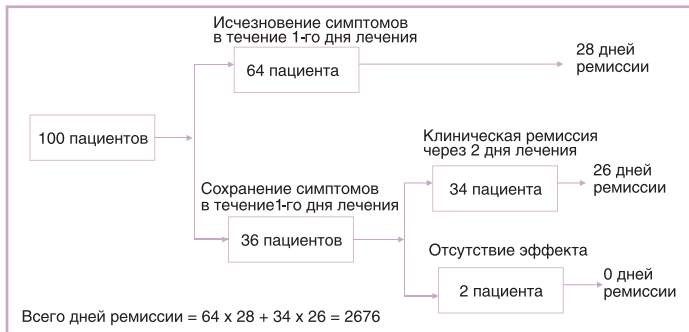


Рис. 2. Количество дней ремиссии на 100 пациентов при 28-дневном курсе лечения ГЭРБ оригинальным рабепразолом

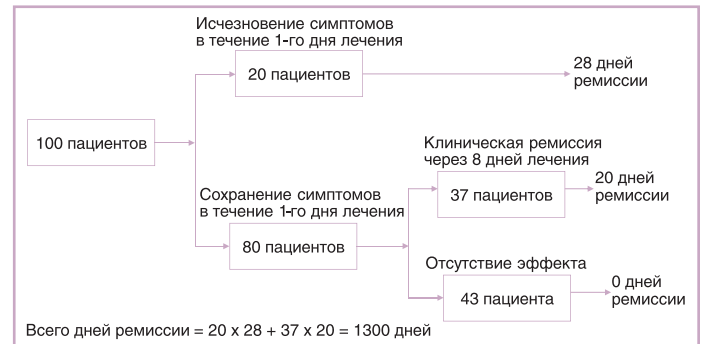


Рис. 4. Количество дней ремиссии на 100 пациентов при 28-дневном курсе лечения ГЭРБ оригинальным пантопразолом

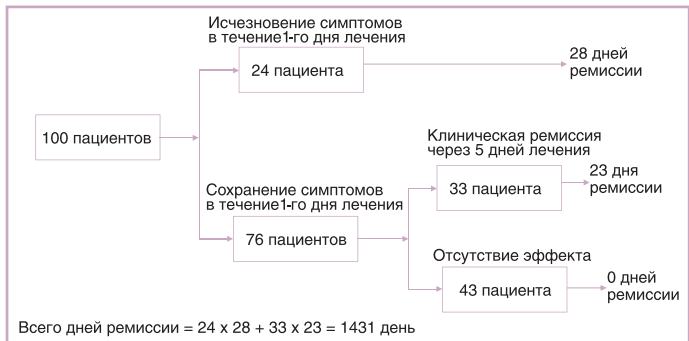


Рис. 3. Количество дней ремиссии на 100 пациентов при 28-дневном курсе лечения ГЭРБ оригинальным эзомепразолом

для 40 мг эзомепразола – от 5 до 6 дней [30, 35, 36], а для 40 мг пантопразола – 8–10 дней [24, 30].

В соответствии с временем наступления клинической ремиссии при успешном результате стандартного 28-дневного курса лечения пациент с ГЭРБ, применяющий рабепразол (20 мг), получает 26 дней, свободных от каких-либо клинических проявлений заболевания («дней ремиссии»), эзомепразол (40 мг) – 23 дня, а пантопразол (40 мг) – 20 дней.

Исходы 4-недельного лечения различными ИПП эндоскопически негативной ГЭРБ в разных исследованиях отличаются. При приеме 20 мг рабепразола полное исчезновение изжоги отмечено у 97,9% пациентов [37]. Для 40 мг эзомепразола этот показатель, по данным одних авторов, составляет 35% [38], других – 57% [39] и 70% [40]. Также неоднозначны данные о результатах применения в течение 4 недель 40 мг пантопразола – клиническая ремиссия по данным разных исследований отмечается у 37%, 57% и 71% пациентов [30, 38, 40, 41]. С учетом данного обстоятель-

с позиции как врача, так и особенно пациента. По данным рандомизированных исследований для 20 мг рабепразола этот показатель составляет от 1,5 до 2,5 дня (в среднем 2 дня) [33, 34],

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность клинической ремиссии при 28-дневном курсе лечения различными оригинальными ИПП

МНН	Форма выпуска	Цена упаковки, грн	Цена курса лечения, грн	Время наступления клинической ремиссии, дни	Число дней без симптомов (дней ремиссии) на 100 пациентов при 28-дневном курсе лечения	Стоимость 1 дня ремиссии, грн
Рабепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	296,3	592,7	2	2676	22,15
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	147,5	589,6	5	1431	41,20
Эзомепразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	170,1	340	5	1431	23,76
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 20 мг №14	83,7	334,6	8	1300	25,74
Пантопразол (оригинальный)	Таблетки 40 мг №14	108,9	217,8	8	1300	16,75

ва при проведении моделирования для расчетов количества дней ремиссии, которое может быть получено при лечении 100 пациентов с ГЭРБ различными ИПП, авторы использовали среднее значение эффективности анализируемых препаратов (рис. 2–4). Соответствующая стоимость одного дня ремиссии для каждого из рассматриваемых ИПП приведена в таблице 4.

Результаты фармакоэкономического анализа показали, что наиболее дешевым является курс лечения пантопразолом 40 мг – расчет на 100 человек (1300 дней ремиссии) по сравнению с эзомепразолом (1431 день ремиссии) и рабепразолом (2676 дней ремиссии). Т.е. при разнице в клинической эффективности более чем в 2 раза (в пользу рабепразола) разница в стоимости 1 дня ремиссии (пантопразол vs рабепразол) составила 24% (в пользу пантопразола).

Время бескислотных прорывов. В настоящее время в доступных базах данных отсутствуют сведения об РКИ, в которых бы проводилось прямое сравнение различных ИПП по данному критерию. Эффективность каждого из оригинальных препаратов по этому показателю сравнивалась только с плацебо, в связи с чем проведение сравнительного фармакоэкономического анализа на основании полученных данных является некорректным.

Предупреждение рецидивов. По этому критерию эффективность оригинальных препаратов анализировалась в течение 6 месяцев и также сравнивалась исключительно с плацебо.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что в условиях современного отечественного фармацевтического рынка лечить ГЭРБ оригинальным рабепразолом не только эффективно, но и экономически

выгодно за счет быстрого наступления эффекта и высокой клинической эффективности. Оптимальное соотношение эффективность/стоимость среди других ИПП показано для рабепразола в ряде зарубежных исследований [19–22].

Разноречивые данные о клинической эффективности оригинальных препаратов ИПП, отсутствие прямого сопоставления их эффективности по различным показателям в пределах одного РКИ, различия в цене препаратов у разных дистрибьюторов свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших сравнительных исследований относительно как затрат, так и эффективности препаратов в сопоставимых дозах.

Список литературы находится в редакции