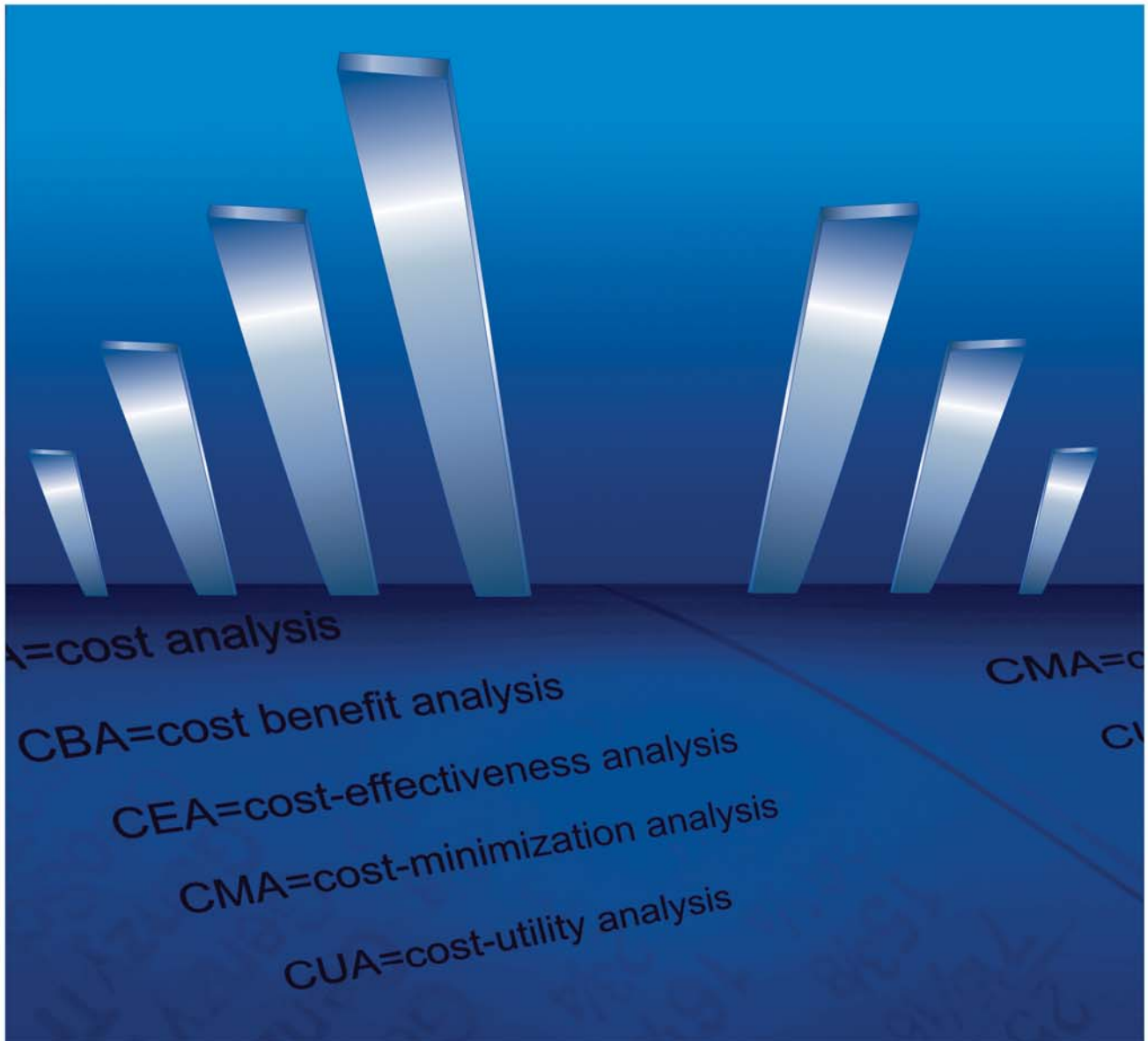


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований
- Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

№1

Том

2016

# Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто

Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

## Резюме

Среди эпилептических энцефалопатий синдром Леннокса-Гасто считается одним из наиболее тяжелых. Проявляясь чаще всего в детском возрасте, это заболевание приводит к ранней инвалидизации и отставанию в умственном развитии, а также сопряжено со значительными затратами на лечение больных и на уход за ними. В РФ может насчитываться от 1400 до 9240 человек, страдающих синдромом Леннокса-Гасто. Руфинамид является одним из мощных средств адъювантной терапии при этом синдроме. Для оценки его эффективности при данном заболевании предпринят систематический обзор публикаций по клиническим исследованиям, из которых для генерации объединенных групп и мета-анализа отобрано 11 статей. Выяснилось, что руфинамид в качестве дополнения к базисной терапии значительно увеличивает шансы успешного результата ( $ОШ=3,1 [2,0;4,9]$ ,  $p=0,000$ ). Фармакоэкономическое моделирование по типу «дерева решений» позволило установить, что дополнительное к базисной терапии назначение руфинамида в схемы ведения больных с синдромом Леннокса-Гасто снижает общие издержки лечения и содержания таких больных с минимальными влияниями на бюджет.

## Ключевые слова

Эпилепсия, медикаментозная резистентность, синдром Леннокса-Гасто, детская эпилепсия, антиэпилептические лекарства, руфинамид, мета-анализ, фармако-экономическое моделирование, модель «дерево решений».

Статья поступила: 20.01.2016 г.; в доработанном виде: 26.02.2016 г.; принята к печати: 17.03.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 15-22.

## PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF RUFINAMIDE USE FOR THE LENNOX-GASTAUT SYNDROME TREATMENT

Mazina N.K., Mazin P.V., Kislitsin Yu.V., Markova E.M.

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Summary

Among epileptic encephalopathies, the Lennox-Gastaut syndrome is considered to be one of the most severe. It is a childhood-onset disease that leads to early disability and mental retardation and is associated with significant costs of medical care and patient nursing. In the Russian Federation, the supposed number of patients with the Lennox-Gastaut syndrome is between 1400 and 9240 people. Rufinamide is one of the most powerful agents being used for the adjuvant therapy of this syndrome. In order to evaluate the efficacy of the drug in this pathology, a systematic review of publications of the results of the respective clinical studies was performed. Eleven articles were selected for generation of pooled groups and meta-analysis. Rufinamide used as an adjunctive therapy has been shown to substantially increase the chances of successful result ( $HR=3.1 [2.0; 4.9]$ ,  $p=0.000$ ). Pharmacoeconomic modelling (a decision tree type) allowed revealing that the use of rufinamide adjunctive therapy for the Lennox-Gastaut syndrome reduces total costs of treatment and nursing of these patients with minimum effect on the budget.

**Key words**

Epilepsy, drug resistance, Lennox-Gastaut syndrome, children-onset epilepsy, antiepileptic drugs, rufinamide, meta-analysis, pharmacoeconomic modelling, "decision-tree" model.

**Received:** 20.01.2016; **in the revised form:** 26.02.2016; **accepted:** 17.03.2016.

**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Mazina N.K., Mazin P.V., Kislitsin Yu.V., Markova E.M. Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for the Lennox-Gastaut syndrome treatment. *FARMAKOЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACO ECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2016; 1: 15-22 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610020.

E-mail address: [espmaz@kirovgma.ru](mailto:espmaz@kirovgma.ru). (Mazina N.K.).

**Введение**

Среди различных форм эпилепсии и (более тесно) связанных с возрастом эпилептических энцефалопатий синдром Леннокса-Гасто (Lennox-Gastaut), упоминаемый в профильной неврологической периодике с 1969 г., считается одним из самых тяжелых и затратных в плане лечения и ухода за больными [9,19,32]. В современном виде консенсус по данному диагнозу подразумевает обязательное наличие трех признаков: характерные комплексы «острая-медленная волна» менее 2,5 Гц в интериктальном периоде на ЭЭГ, частые эпилептические припадки различных типов, задержка психического и умственного развития с трудностями обучения у детей [5,9,19]. Чаще всего синдром Леннокса-Гасто (СЛГ) проявляется в раннем детском возрасте, хотя иногда манифестирует и у взрослых [10]. Заболевание может иметь различные врожденные и приобретенные причины (генетические, метаболические, травматические, постинфекционные, опухолевые и др.) [9,19]. При СЛГ случаются судорожные приступы тонического, тонико-клонического, миоклонического, парциального типов, а также абсансы [7,13,26]. Наибольшую опасность представляют собой атонические и тонико-атонические приступы, поскольку они сопряжены с внезапными падениями и серьезными травмами [9].

Частота СЛГ как в России, так и во всем мире колеблется от 1-4 до 6,6% всех форм эпилепсии у детей [9]. Приблизительные оценки по регионам и средневзвешенные расчетные данные свидетельствуют, что в нашей стране примерно 140000 детей в возрасте до 14 лет страдают активной эпилепсией (35% от ориентировочного количества больных эпилепсией в России [6]). Следовательно среди них общее количество больных СЛГ детей может колебаться от 1400 до 9240 человек. Заболевание весьма редкое, что очень затрудняет ведение целенаправленной статистики по его течению, прогнозу, разработке лечебных стратегий, а также оценку связанных с ними ресурсных и фармако-экономических факторов. В частности, очень сложно организовать поток больных с этим диагнозом и концентрацию их в нескольких клинических центрах, чтобы обеспечить удовлетворительный дизайн сравнительных исследований и достаточную численность групп сравнения при испытаниях новых методов лечения [6,24]. Именно поэтому в мировой медицинской литературе очень мало сравнительных рандомизированных контролируемых исследований по терапии СЛГ, преобладают работы на малочисленных группах и ретроспективные наблюдательные исследования без контрольных контингентов [18,20-23,25,27,29,31].

Между тем, большинство клиницистов-неврологов сходятся в неблагоприятных оценках прогноза при СЛГ. Около 90% детей с таким диагнозом страдают умственным недоразвитием, у 80% приступы продолжаются в течение всей оставшейся жизни [32]. Психиатрические и поведенческие отклонения при данном синдроме требуют постоянного интенсивного ухода за больными. Смертность при СЛГ высока и обусловлена как несчастными случаями во время приступов, так и сопутствующими неврологическими проблемами. Около 10% детей с этим комплексом симптомов умирают до достижения 11-летнего возраста. Многим требуются сиделки, помощники для любой повседневной активности и ухода на всю оставшуюся жизнь, из-за опасности падений и травм передвижение становится возможным только в инвалидной коляске. Лишь 5% заболевших детей по мере взросления избавляются от тяжелых приступов и достигают почти нормального психического развития, позволяющего жить самостоятельно [19].

По данным зарубежных исследователей, среднегодовые затраты на лекарства для лечения одного ребенка с эпилепсией в 2009 г. составляли \$4553 – \$6379, тогда как лечение среднестатистического ребенка без эпилепсии обходилось в \$1976 за год [30].

Таким образом, СЛГ обладает признаками тяжелого орфанного заболевания и представляет собой не только медико-социальную проблему, сопряженную с нагрузкой на бюджеты публичных систем здравоохранения и социальной поддержки. Это в том числе и пример особо сложной клинико-исследовательской задачи, требующей преодоления специфических организационных и ресурсных трудностей для разработки и внедрения новых технологий фармакологической коррекции в режиме соответствия стандартам доказательной медицины. В частности, за последние 20 лет для лечения рассматриваемой тяжелой формы эпилепсии предлагались многие лекарственные препараты, преимущественно в составе комплексных схем терапии [12,26,28]. Одним из самых перспективных является рифинамид, который в наши дни применяется как адъювантное средство для терапии СЛГ и с 2015 г. доступен на рынке РФ [1]. В 2013 г. лечение СЛГ в США снизилось до \$ 5501/чел./год [17], благодаря современным препаратам рифинамиду и клобазану, которые смогли обеспечить более полный контроль за приступами и увеличить частоту их полного прекращения до 4-10%.

**Цель** данной работы – систематизировать имеющиеся в мировой научной литературе данные по эффективности рифинамида при лечении синдрома Леннокса-Гасто, провести мета-анализ релевантных публикаций и первичную фармако-экономическую оценку применения этого лекарственного средства у детей 4 лет.

## Материалы и методы

Посредством целевого поиска научно-практической литературы в доступных медико-клинических базах данных и периодики были найдены 120 публикаций, из которых для целей систематического обзора были использованы 11 статей, в т.ч. 9 соответствовали следующим критериям:

1. Руфинамид назначался в качестве адьювантной терапии при тяжелой форме эпилепсии, синдроме Леннокса-Гасто (СЛГ) в дополнение к другим анти-эпилептическим лекарствам (АЭЛ) при их незначительной эффективности (группы АЭЛ+Р). Большинство пациентов имели опыт приема большого количества различных антиконвульсантов и последующего отказа от использования наименее эффективных. При «вхождении» в исследование пациенты уже принимали одновременно от 1 до 6 других АЭЛ (в подавляющем большинстве случаев 2-3) комбинацией из следующих препаратов: вальпроаты, ламотриджин, топирамат, клобазам, карбамазепин, зонисамид, клоназепам, леветирацетам, бензодиазепины, фенитоин (группы АЭЛ). Назначение этих средств невропатологами производилось ранее с учетом индивидуально-типологических особенностей больных детей. Поэтому выделить какие-то устойчивые наиболее популярные комбинации для их оценки статистическими методами в аспекте особых взаимодействий с «наслаиваемым» на эти схемы руфинамидом не представлялось возможным.

2. Назначение руфинамида производили плавной постепенной титрацией с выходом на курсовые дозы в течение 10-14 дней. Курсовые дозы зависели от массы тела пациентов и составляли в среднем 25-55 мг/кг/день. При одновременном применении вальпроатов, которые замедляют экскрецию руфинамида, средние суточные дозы были меньше и колебались около 20-38 мг/кг/день.

3. Конечными точками во всех исследованиях являлось количество (процент) пациентов, у которых в результате лечения удавалось достигнуть уменьшения приступов на 50% и более («респондеры»). Другие типичные для исследований подобного рода конечные точки – медианная редукция частоты приступов – для целей мета-анализа в формате данной работы оказались непригодны. Как диагноз СЛГ, так и типы приступов при дизайне конечных точек верифицировали в соответствии с последней редакцией ILAE (International League Against Epilepsy).

4. Дизайн всех включенных в мета-анализ исследований имел сходную структуру. Перед назначением руфинамида производили оценку базового клинического статуса в течение 1 мес. с определением частоты и типов эпилептических приступов с помощью непосредственных наблюдений, либо анамнестически (в т.ч. по дневникам учета). Далее следовал титрационный период увеличения дозы руфинамида (или плацебо/других экспериментальных АЭЛ для контрольных групп), который добавляли к комбинации препаратов типичной практики. После того как ежедневная дозировка руфинамида выходила на стабильную средне-курсовую отметку, прием продолжали в течение нескольких месяцев (чаще всего трех, в ряде исследований дольше). Затем следовало достижение конечной точки, в которой измеряли частоты приступов у больных экспериментальной и контрольной групп по типам в течение последнего месяца лечения и сопоставляли с показателями базового клинического статуса. В числе девяти отобранных статей в мета-анализ вошли как двойные-слепые контролируемые исследования [20,27], так и несколько ретроспективных наблюдательных исследований без сравнительной статистики [18,20-23, 25,27,29,31]. Контрольные группы с назначением препаратов типичной практики в работах [26,28] соответствовали всем перечисленным выше критериям включения в мета-анализ, за исключением добавления в схему терапии руфинамида. Эти контрольные контингенты также объединили в общую группу контроля для оценки шансов и их 95% доверительных интервалов в процессе мета-анализа.

По формальному соответствию перечисленным критериям включения от контрольных групп в независимых исследованиях [20,27] не отличались и экспериментальные группы более ранних исследований [26,28], посвященные, соответственно, сравнительным клиническим испытаниям топирамата и ламотриджина при СЛГ. Поэтому мета-анализ со сравнением количества «респондеров» в группах с назначением и без назначения руфинамида был выполнен в двух вариантах:

- сборная группа больных с СЛГ, получавших руфинамид (9 исследований [18,20-23,25,27,29,31], N=250) против «малой» контрольной группы из исследований [20,27] (N=89).
- против «большой» контрольной группы из исследований [20,27] в сумме с «экспериментальными» группами от [26,28] (N=216).

Значения отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (95%ДИ) вычисляли с использованием данных по количеству респондеров с более чем двукратным уменьшением частоты приступов, представленном в публикации с помощью программы Effect Size Calculator [3]. Графическое представление результатов в виде блочнограммы (диаграммы типа “forest plot”) проводили в Microsoft Excel.

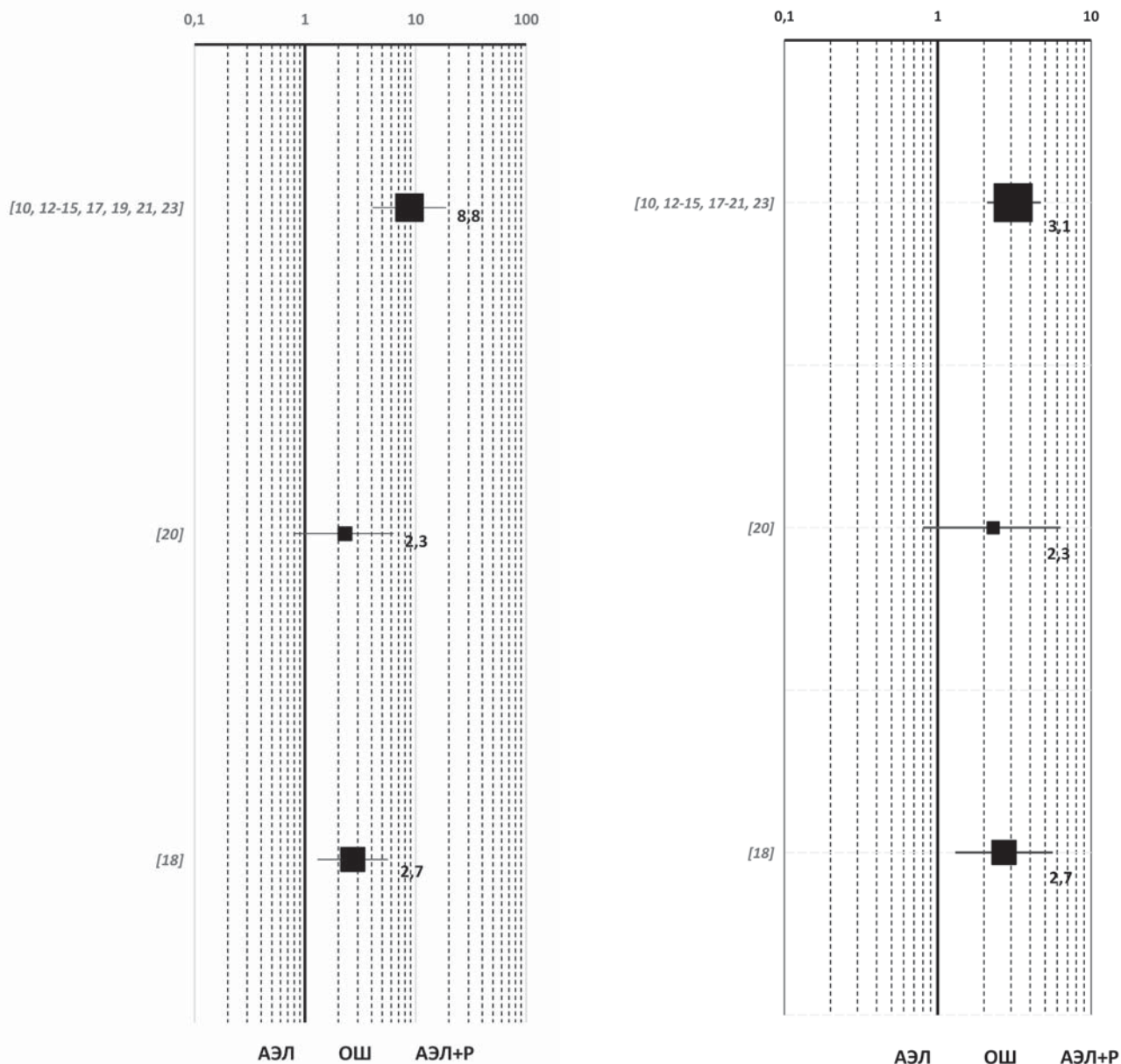
## Результаты

Во всех источниках литературы, отобранных для систематического обзора, авторы отмечали неизменные позитивные адьювантные свойства руфинамида, которые заключались в достижении устойчивого контроля над приступами, увеличении числа пациентов с более чем двукратным уменьшением частоты приступов, достижения случаев устойчивой ремиссии у 6-10% пациентов на протяжении 1-2 лет наблюдений. Повышение абсолютной и относительной пользы руфинамида, вычисленное по опубликованным частотным характеристикам [24] относительно более чем двукратного снижения частоты любых приступов при СЛГ, превышало 20 и 25% соответственно. Сравнительный анализ значений ОШ и их 95% ДИ по наиболее сходным по дизайну рандомизированным клиническим исследованиям [20,27] указал на более чем восьмикратное повышение вероятности позитивных результатов лечения в пользу руфинамида (см. рис. 1) по сравнению с таковыми при использовании ламотриджина, который в настоящее время доминирует как препарат второй линии при лечении СЛГ [26]. Топирамат [28] в этой системе координат также повышал шансы позитивного исхода, однако нижний 95% ДИ пересекал линию нулевого эффекта  $IgOШ=1,0$ , что свидетельствовало о статистической недостоверности полученных эффектов.

Поскольку дизайн исследования с «малым» контролем из двух контрольных групп оригинальных исследований [20,27] существенно уступал по численности сборной группе больных с терапией руфинамидом, в целях увеличения статистической мощности и «анализа устойчивости» был предпринят вариант «укрупнения» контрольного контингента за счет более ранних клинических исследований ламотриджина [26] и топирамата [28].

Определение ОШ и 95% ДИ по частотным характеристикам групп руфинамида (N=250) и базисной терапии сопоставимыми по численности (N=216) сместило абсолютное значение ОШ до значения 3,1, однако повысило статистическую достоверность этого показателя, поскольку диапазон его колебаний уменьшился (см. рис. 1). Таким образом, дополнительное введение руфинамида к препаратам второй линии при лечении фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии СЛГ в качестве адьюванта как минимум втрое способен повысить вероятность уменьшения частоты приступов и наступления устойчивой ремиссии.

Результаты клинико-экономических исследований российских авторов [6] показывают, что среднегодовые затраты на АЭЛ при СЛГ в 2009 г. составили 40303 руб./чел. (с поправкой на инфляцию [4] в 2016 г. – 72868 руб.). При этом снижение частоты при-



**Рисунок 1.** Отношение шансов (ОШ) на более чем двукратное снижение частоты приступов при синдроме Леннокса-Гасто под влиянием дополнительного введения руфинамида к препаратам базисной терапии.

Изменчивость ОШ представлена в логарифмическом исчислении. Ось абсцисс – значения десятичного логарифма ОШ и 95% ДИ – горизонтальные линии по обе стороны точек; ось ординат – источники информации о величине клинического эффекта (ссылки на литературу), вертикальная сплошная линия со значением логарифма 1 – линия нулевого эффекта, площадь точек соответствует количеству пациентов, включенных в исследование и закончивших его.

ступов более чем на 50% (статус «респондера») достигалось в 43% случаев, и недостаточная эффективность наблюдалась в 57% случаев [13]. По этим данным полная ремиссия не регистрировалась даже при интенсивной политерапии вальпроатами в сочетании с топираматом и ламотриджином на максимально переносимых дозах. Было подсчитано, что при потере контроля над приступами минимальная среднегодовая стоимость АЭЛ для одного, не ставшего «респондером», ребенка с СЛГ увеличивалась на 42657 руб. [13] (с поправкой на инфляцию [4] в 2016 г. – на 77124 руб.) и, следовательно, возросла примерно до 82961 руб. (с учетом инфляции – до 149992 руб.). Причем потеря контроля над приступами ведет к тому, что непрямые расходы начинают значительно превосходить прямые. Непрямые расходы в среднем составляют 50-70% общей стоимости содержания пациента при эпилепсии (ОССПЭ) [13]. Затраты на АЭЛ в структуре общих

среднегодовых затрат на содержание детей с тяжелыми формами эпилепсии, как СЛГ, составляли 18-21% [13]. Таким образом, при более чем 50%-й эффективности фармакотерапии СЛГ (у «респондеров») ОССПЭ на одного ребенка составит примерно 346989 руб. При менее чем 50%-й эффективности лечения СЛГ и потере контроля над приступами (у «нон-респондеров») ОССПЭ составит более 714247 руб. в год. Клиническая эффективность руфинамида статистически значима при фармакорезистентных формах СЛГ, что было доказано в контролируемых клинических исследованиях [17], проведенных зарубежными учеными. Количественные характеристики клинической эффективности дополнительного введения руфинамида при СЛГ составляли:

- статус «респондера» у 31% пациентов за 1 мес. дополнительной терапии, за 3 мес. – у 46% пациентов, за 12 мес. – у 22% пациентов;

– при этом полное отсутствие приступов отмечалось у 6-10% пациентов [17].

Данных по клинической эффективности руфинамида в детской популяции с СЛГ по России пока нет, поэтому при фармакоэкономическом моделировании использовали зарубежные результаты, опираясь на свидетельства об отсутствии расовых и этнических различий в клинической эффективности руфинамида при СЛГ и других формах детской эпилепсии [24]. Цена одной упаковки этого препарата, содержащей 60 таблеток с риской (можно делить) по 400 мг, составляет в России 6353 руб. [2]. Исходя из диапазона суточных доз, рекомендуемых для титрования [10], можно рассчитать годовую потребность в упаковках руфинамида, их стоимость и дополнительные затраты при фармакорезистентной форме СЛГ (см. табл. 1).

Введение руфинамида, как адьюванта, приведет к росту затрат на АЭЛ для одного ребенка, в зависимости от дозы, в диапазоне от 26 до 130%.

Предварительные фармакоэкономические расчеты применения руфинамида при СЛГ были получены посредством модели «деревья решений» из трех сценариев.

Сценарий 1 – ведение 100 пациентов с СЛГ в течение 12 мес. на препаратах базисной терапии АЭЛ (см. табл. 2).

Сценарий 2 – 57 пациентов от 1-го сценария с низким контролем над приступами переводятся на руфинамид через 1 мес. ведения на препаратах базисной терапии АЭЛ и далее находятся на этой схеме в течение 11 мес. (см. табл. 3).

Сценарий 3 (см. табл. 4) состоит в сравнении стоимостных итогов года применения АЭЛ без руфинамида и с дополнительным назначением руфинамида 57 «нон-респондерам» АЛТ+Р (сопоставление сценариев 1 и 1+2).

Отсутствие контроля над приступами ведет к увеличению затрат на АЭЛ и общих затрат более чем в 2,5 раза (см. табл. 2). Однако перевод «нон-респондеров» на руфинамид-адьювант повышает контроль над приступами и изменяет соотношение частотных характеристик эффекта, что влечет за собой и изменение структуры затрат на АЭЛ и содержание больных (см. табл. 3).

Данная модель по сценарию 2 базируется на клинических данных по эффективности руфинамида при СЛГ из публикаций зарубежных авторов [10,17] и экономических расчетах, основанных на российском опыте ведения пациентов с СЛГ в России [13]. Дополнительное введение руфинамида к базисной терапии СЛГ в случае недостаточной эффективности (уменьшение частоты приступов менее чем на 50% за 28 дней) повышает затраты на АЭЛ почти в 2 раза. Однако при этом у 22% детей с ранее неэффектив-

Доза руфинамида, мг			Количество упаковок в год	Стоимость годового курса руфинамида**, руб.	Стоимость годового курса АЭЛ***+руфинамид, руб.
суточная*	месячная	годовая			
200 мг	6000	72000	3	19059	91927
400 мг	12000	144000	6	38118	110986
1000 мг	30000	360000	15	95295	168163

Таблица 1. Расчет дополнительных затрат на введение разных титрованных доз руфинамида в годовой курс базисной терапии СЛГ одного ребенка в возрасте 4 лет.

\* Оттитрованные эффективные дозы, уменьшающие частоту приступов более чем в два раза, согласно [10];

\*\* стоимость одной упаковки руфинамида 60 таблеток по 400 мг – 6353 руб. [2];

\*\*\* стоимость годового курса АЭЛ при СЛГ [13] с поправкой на инфляцию [4].

Базисная терапия	Сценарий	Клинический эффект	N*	Годовые затраты на АЭЛ, руб.	Годовые общие затраты на содержание, руб.
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
		нет	57	8549526	40712106
		итого	100	11682842	55632660

Таблица 2. Расчет затрат на антиэпилептические лекарства и общее содержание 100 детей с синдромом Леннокса-Гастро при разной эффективности базисной терапии.

\* Данные по эффективности и стоимости базисной терапии СЛГ в г. Тольятти [13] с поправкой на инфляцию [4].

Вид терапии**	Сценарий	Клинический эффект	N	Стоимость годового курса медикаментов, руб.
АЭЛ+Р(200)	2	есть	16	1470829
		нет	41	6149659
		итого	57	7620488
АЭЛ+Р(400)	2	есть	16	1775773
		нет	41	6149659
		итого	57	7925432
АЭЛ+Р(1000)	2	есть	16	2690605
		нет	41	6149659
		итого	57	8840264

Таблица 3. Расчет годовых затрат на дополнительное введение руфинамида к АЭЛ при фармакорезистентной форме СЛГ с учетом разной эффективности\* адьювантной терапии.

\* Данные по эффективности руфинамида при лечении СЛГ в течение 12 мес. [17]; \*\* Р(200), Р(400), Р(1000) – добавленная к антиэпилептическим лекарствам титрованная суточная доза руфинамида 200, 400, 1000 мг согласно рекомендации [10], снижающая частоту приступов более чем на 50%.

Вид лекарственной терапии	Сценарий	Клинический эффект	N	Годовые затраты на разные схемы лечения в группе, руб.	Общие годовые затраты, руб.
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(200)	2	есть	16	7620488	36288038
		нет	41	10753804	51208593
	1+2	итого	100	10753804	51208593
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(400)	2	есть	16	7925432	37740153
		нет	41	11058748	52660707
	1+2	итого	100	11058748	52660707
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(1000)	2	есть	16	8840264	42096496
		нет	41	11973580	57017050
	1+2	итого	100	11973580	57017050

Таблица 4. Структура годовых затрат на терапию СЛГ с учетом эффективности базисной терапии АЭЛ и адьювантной терапии с добавлением руфинамида. Модель «дерево решений» в расчете на 100 детей в возрасте четырех лет.

ной базисной терапией удается достичь статуса «респондера» за 28 дополнительных дней и в дальнейшем, а еще у 6% детей припадки полностью прекращаются в течение 12 мес. наблюдения. Таким образом, в резистентной к АЭЛ группе численностью 57 человек введение руфинамида повышает контроль над приступами, включая их полное прекращение, у 16 пациентов (28%).

Сопоставление двух сценариев с учетом их клинической эффективности и затратности (см. табл. 4) показывает, что пятикратное варьирование доз руфинамида при титровании в диапазоне от 200 мг/сут. до 1000 мг/сут. у детей четырех лет за счет повышения контроля над приступами не только может оказывать минимальное влияние на годовой бюджет затрат на АЭЛ и общих затрат, но и экономить 5-8% средств в пересчете на группу из 100 пациентов.

Ресурсные последствия применения руфинамида – уменьшение общих расходов на лечение эпилепсии в течение года у 100 пациентов на 5-8% при суточной дозе 200 и 400 мг и минимальное влияние за затраты (2%) при оттитрованной максимальной дозе 1000 мг/сут. Следовательно, применение такого относительно дорогостоящего адьюванта, как руфинамид, при фармакорезистентной СЛГ на фоне повышения эффективности контроля над приступами с большой долей вероятности не окажет влияния на бюджет лечебного учреждения и региона и снизит общие расходы на лечение.

## Обсуждение

В последние годы клинико-экономические исследования в области детской эпилептологии убедительно доказывают, что правильно построенная противозепилептическая терапия и достижение устойчивого контроля над приступами позволяет улучшить неврологический прогноз, повысить социальный статус пациентов и их семей, существенно снизить общие расходы на лечение эпилепсии [8,11,13,14,15].

При интерпретации варианта результата мета-анализа с «большой» группой контроля, включившей статистику экспериментального исследования комбинации ламотриджина и топирамата с другими АЭЛ (в основном, вальпроевой кислотой) следовало учитывать структурные особенности получившихся сборных групп, которые и повлияли на конечный показатель. В частности, в свои исследования [20,27] отбирали наиболее тяжелые формы СЛГ, имевшие частоту приступов не менее 90 в месяц. В исследовании [26] ламотриджин оценивали также на больных с СЛГ, но с более мягкой клиникой (приступы через день и чаще, то есть от 15 в месяц). Авторы клинического исследования топирамата [26] при-

менили входной порог от 60 приступов в месяц (около двух в день), что тоже «мягче», чем в исследованиях [20,27]. При этом в конце 1990-х гг. для лечения тяжелых форм эпилепсии еще не применяли многих современных препаратов (леветирацетам, зонисамид, клобазам и др.), которые в списках параллельно назначавшихся средств в исследованиях [26,28] не фигурируют. Напротив, обе эти команды ученых широко применяли феноитин, который в более поздних разработках по тяжелым эпилепсиям стал упоминаться значительно реже.

Как препарат адьювантной терапии при СЛГ, руфинамид имеет серьезные преимущества и его относят [19] к препаратам первой линии для дополнительной терапии этого заболевания, отмечая, что руфинамид (в отличие от габапентина, вигабатрина, карбамазепина и того же ламотриджина) не ухудшает течения эпилептических энцефалопатий. Другим очень ценным качеством руфинамида является то, что он, в отличие от других антиконвульсантов, сильнее всего действует именно на тонико-атонические приступы, которые без должного лечения и приводят к большинству неудачных падений, травм и несчастных случаев у больных детей [20,32]. Также руфинамид (в отличие, например, от леветирацетама) не фигурирует в числе антиэпилептических средств, которые при длительном приеме способствуют деминерализации костей [16], что чрезвычайно важно для детской эпилептологии. Среди недостатков руфинамида можно упомянуть относительно высокую стоимость в РФ, которая, впрочем, более чем в 2 раза ниже, чем в Европе.

## Выводы

1. Руфинамид, как адьювантный препарат, применяемый при фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии Леннокса-Гасто, статистически достоверно ( $p=0,000...$ ) повышает вероятность более чем двукратного уменьшения частоты припадков в три раза (ОШ=3,1 [95% ДИ = 2,0;4,9]).

2. Введение руфинамида в комплекс антиэпилептических лекарств при фармакорезистентности СЛГ у детей в возрасте четырех лет может заметно (по предварительным расчетам на 5-8%) снижать общие затраты на содержание пациентов и практически не оказывать влияния на бюджет при использовании максимальной суточной дозы.

## Литература:

1. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Г. Поиск противозепилептических препара-

тов на основе представлений о механизмах формирования эпилептической системы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4: 29-31.

2. Интернет-аптека, 2016. URL: <http://www.amt.allergist.ru/sinonim/rufinamid>. Дата обращения: 02.01.2016.

3. Калькулятор величины эффекта, 2016 г. URL: <http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-ESTypes.php>. Дата обращения 04.01.2016.

4. Калькулятор инфляции, 2016. URL: <http://www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculator>. Дата обращения 04.01.2016.

5. Карлов В.А. Эпилептология – XX век. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 2: 71-79.

6. Мизинова М.А., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Павлов И.А., Гехт А.Б. Стигматизация и социальная адаптация больных эпилепсией. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 2 (5): 58-65.

7. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Красильщикова Т.М., Долинина А.Ф., Петрухин А.С. Клинико-электроэнцефалографическая семиология миоклонически-атонических приступов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 24-33.

8. Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39-44.

9. Мухин К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при синдроме Леннокса-Гасто. Русский журнал детской неврологии. 2015; 10 (2): 19-31.

10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид в лечении синдрома Леннокса-Гасто (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии. 2015; 10 (2): 32-37.

11. Семакина Н.В., Михайлов В.А., Багаев В.И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 1: 31-37.

12. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Халилов В.С., Косякова Е.С. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 34-40.

13. Шагрова Е.В., Орехова Н.В., Леонова М.В., Власов П.Н. Структура затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией. Русский журнал детской неврологии. 2012; 7 (3): 17-24.

14. Шалькевич Л.В., Смышчѐк В.Б., Кудлач А.И. Состояние психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 26-31.

15. Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Опыт замены препаратов вальпроевой кислоты в детской амбулаторной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4: 49-53.

16. Beniczky S.A., Viken J., Jensen L.T., Andersen N.B. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Jul; 21 (6): 471-2.

17. Clements K., Skorinski M., O'Sullivan A.K. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29: 184-189.

18. Coppola G., Grosso S., Franzoni E., Veggianti P. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure*. 2010; 19: 587-591.

19. Ferrie C., Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *European journal of paediatric neurology*. 2009; 13: 493-504.

20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., Krauss G et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70 (20): 1950-8.

21. Grosso S., Coppola G., Dontin S., Gobbi G. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-

resistant epilepsies. *European journal of paediatric neurology*. 2014; 18: 641-645.

22. Jae Yeon Kim, Cha Gon Lee, Hee Joon Yu, Sook Hyun Nam et al. The Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Intractable Pediatric Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*. 2012; 2 (2): 33-37.

23. Joseph J., Schultz R., Wilfong A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Research*. 2011; 93: 87-89.

24. Kessler S.K., VcCarty A., Cnaau A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Research*. 2015; 112: 18-26.

25. Kluger G., Kurlemann G., Haberlandt E., Ernst J. et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: First European experience. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14: 491-495.

26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J., Barrera M. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Dec 18; 337 (25): 1807-12.

27. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y., Takayama R. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Research*. 2014; 108: 1627-1636.

28. Sachdeo R., Glauser T., Ritter F., Reife R. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 10 June 1999; 52 (9): 1882-1887.

29. Se Hee Kim, Jeong Ho Lee, HyeWon Ryu, Byung Chan Lim et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013; 15 (1): 49-54.

30. Skorinski M., Klements K.M., O'Sullivan A.K. Budget Impact Analysis of Antiepileptic Drugs for Lennox-Gastaut Syndrome. *J. of Managed Care Pharmacy JMCP*. 2014; 4 (20): 400-6.

31. Thome-Souza S., Kadish N., Ramgopal S., Fernandez I. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: A single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia*. 2014; 55 (8): 1235-1244.

32. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008; 4 (6): 1001-1019.

33. Vigevano F., Arzimanoglou A., Plouin P., Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013; 54 (8): 45-50.

## References:

1. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Avakyan G.N., Khromykh E.A., Gaidukov I.O., Avakyan G.G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 4: 29-31.

2. Internet pharmacy, 2016. URL: <http://www.amt.allergist.ru/sinonim/rufinamid>. Accessed: 02.01.2016.

3. The magnitude of the effect Calculator, 2016 g. URL: <http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-ESTypes.php>. Accessed: 04.01.2016.

4. Inflation Calculator, 2016. URL: <http://www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculator>. Accessed: 04.01.2016.

5. Karlov V.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 2: 71-79.

6. Mizinova M.A., Mil'chakova L.E., Lebedeva A.V., Kovaleva I.Yu., Pavlov I.A., Gekht A.B. *Prilozhenie k Zhurnalnu nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 2 (5): 58-65.

7. Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Krasil'shchikova T.M., Dolinina A.F., Petrukhin A.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 24-33.

8. Mikhailov V.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 39-44.



9. Mukhin K.Yu. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2015; 10 (2): 19-31.
10. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2015; 10 (2): 32-37.
11. Semakina N.V., Mikhailov V.A., Bagaev V.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 1: 31-37.
12. Kholin A.A., Zavadenko N.N., Il'ina E.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Khalilov V.S., Kosyakova E.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 34-40.
13. Shagrova E.V., Orekhova N.V., Leonova M.V., Vlasov P.N. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2012; 7 (3): 17-24.
14. Shal'kevich L.V., Smychek V.B., Kudlach A.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 3: 26-31.
15. Shchederkina I.O., Zavadenko N.N., Koltunov I.E. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 4: 49-53.
16. Beniczky S.A., Viken J., Jensen L.T., Andersen N.B. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Jul; 21 (6): 471-2.
17. Clements K., Skorinski M., O'Sullivan A.K. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29: 184-189.
18. Coppola G., Grosso S., Franzoni E., Veggiotti P. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure*. 2010; 19: 587-591.
19. Ferrie C., Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *European journal of paediatric neurology*. 2009; 13: 493-504.
20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., Krauss G et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70 (20): 1950-8.
21. Grosso S., Coppola G., Dantin S., Gobbi G. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *European journal of paediatric neurology*. 2014; 18: 641-645.
22. Jae Yeon Kim, Cha Gon Lee, Hee Joon Yu, Sook Hyun Nam et al. The Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Intractable Pediatric Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*. 2012; 2 (2): 33-37.
23. Joseph J., Schultz R., Wilfong A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Research*. 2011; 93: 87-89.
24. Kessler S.K., VcCarty A., Cnaau A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Research*. 2015; 112: 18-26.
25. Kluger G., Kurlemann G., Haberlandt E., Ernst J. et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: First European experience. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14: 491-495.
26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J., Barrera M. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Dec 18; 337 (25): 1807-12.
27. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y., Takayama R. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Research*. 2014; 108: 1627-1636.
28. Sachdeo R., Glauser T., Ritter F., Reife R. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 10 June 1999; 52 (9): 1882-1887.
29. Se Hee Kim, Jeong Ho Lee, HyeWon Ryu, Byung Chan Lim et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013; 15 (1): 49-54.
30. Skorinski M., Klements K.M., O'Sullivan A.K. Budget Impact Analysis of Antiepileptic Drugs for Lennox-Gastaut Syndrome. *J. of Managed Care Pharmacy JMCP*. 2014; 4 (20): 400-6.
31. Thome-Souza S., Kadish N., Ramgopal S., Fernandez I. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: A single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia*. 2014; 55 (8): 1235-1244.
32. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008; 4 (6): 1001-1019.
33. Vigevano F., Arzimanoglou A., Plouin P., Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013; 54 (8): 45-50.

#### Сведения об авторе:

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovgma.ru.

Мазин Павел Владимирович – ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Кислицын Юрий Витальевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)679237. E-mail: uv70@yandex.ru.

Маркова Елена Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории фармакологической биоэнергетики и мембранологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)37-45-80. E-mail: markova.elena.2014@mail.ru.

#### About the author:

Mazina Nadezhda Konstantinovna – doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation”. Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovgma.ru.

Mazin Pavel Vladimirovich – assistant at the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Kislitsin Yuriy Vitalievich, doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of neurology and neurosurgery of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation”. Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)679237. E-mail: uv70@yandex.ru

Markova Elena Mikhailovna – senior researcher at the Laboratory of pharmacological bioenergetics and membranolology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation”. Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)374580. E-mail: markova.elena.2014@mail.ru.