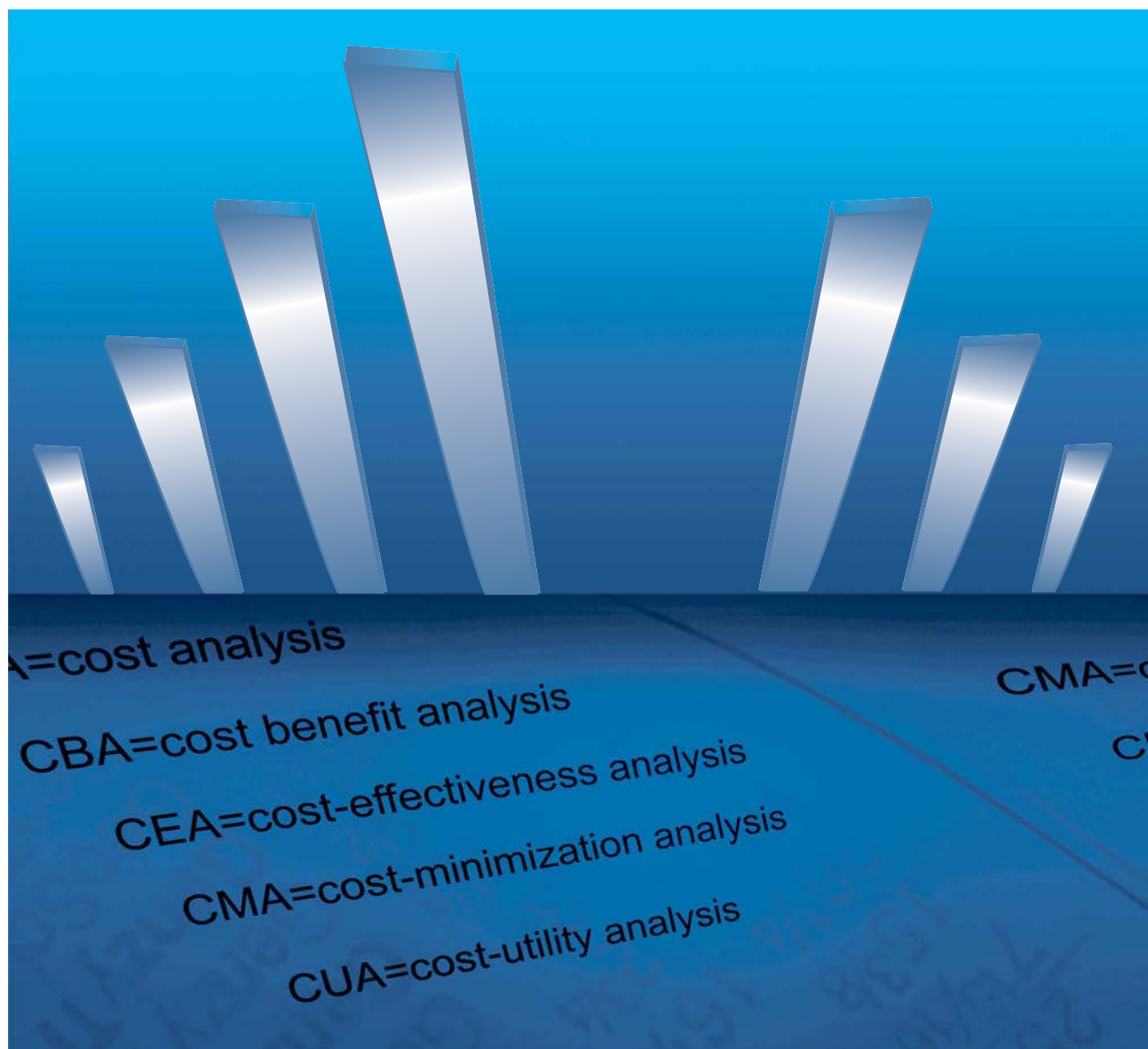


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа
- Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов в терапии взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

№1
Том 10
2017

Фармакоэкономический анализ эффективности перампанела при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией и без нее в условиях здравоохранения Российской Федерации

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

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России

Резюме

Перампанел (ПЕР) является перспективным средством с доказанной эффективностью и безопасностью для лечения рефрактерной парциальной эпилепсии у пациентов 12 лет и старше. Также он зарегистрирован и успешно применяется как дополнительное средство при терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов. **Цель** – определить зависимость эффективности и стабильности приема перампанела от дозировки, оценить уровень затрат при лечении перампанелом в условиях российского здравоохранения. **Материалы и методы.** Для анализа использовались данные крупных открытых, многоцентровых рандомизированных (III фаза) зарубежных исследований перампанела у пациентов старше 12 лет. Моделирование прямых медицинских расходов на терапию ПЕР предпринималось на основании частот наиболее вероятных исходов (отсутствие эффекта, отказ от его приема из-за неблагоприятных явлений, уменьшение частоты приступов на 50% и более, полное прекращение приступов), общего предполагаемого количества случаев каждого исхода в масштабе РФ, а также инфляционных рисков в период до 2020 г. **Результаты.** При сопоставлении результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований III фазы, посвященных адъювантной терапии перампанелом при рефрактерной парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией и без нее, а также при первично-генерализованных тонико-клонических приступах (ПГТКП) обоснована оптимальная суточная доза препарата – 8 мг. **Заключение.** Моделирование прямых расходов на адъювантную терапию перампанелом одного пациента с рефрактерной парциальной эпилепсией и одного пациента с ПГТКП применительно ко всей популяции больных в масштабе России позволило обосновать уменьшение издержек более чем на 40% (до 4-7 млрд руб.) ежегодно до 2020 г.

Ключевые слова

Рефрактерная парциальная эпилепсия, первично-генерализованные тонико-клонические приступы, перампанел, адъювантная терапия, нежелательное явление, прямые медицинские затраты, прямые издержки, фармакоэкономика, фармакоэкономическое моделирование.

Статья поступила: 13.01.2017 г.; в доработанном виде: 14.02.2017 г.; принята к печати: 15.03.2017 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Для цитирования

Мазина Н. К., Шешунов И. В., Мазин П. В., Кислицын Ю. В., Маркова Е. М. Фармакоэкономический анализ эффективности перампанела при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией и без нее в условиях здравоохранения Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2017; (10) 1: 29-38. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.029-038.

PERAMPANEL EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY PARTIAL ONSET EPILEPSY WITH OR WITHOUT SECONDARY GENERALIZATION: PHARMACOECONOMIC ANALYSIS FOR THE RUSSIAN FEDERATION HEALTH CARE SYSTEM

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

Kirov State Medical Academy

Summary

Perampanel (PER) is a novel drug for treatment of refractory partial epilepsy in patients ≥ 12 y.o. with proven efficacy and safety. PER is registered and may also be used successfully as adjunctive treatment in therapy of primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS). **Objective.** To determine the effectiveness of perampanel and its clinical stability in patients at different dosing regimens, and evaluate the

cost of treatment with perampanel in the Russian Health Care system. **Materials and Methods.** Results of open multicenter controlled randomized (phase III) international clinical trials in patients over 12 years of age were used. Modeling of the direct costs was based on (i) the probable treatment outcomes: i.e., no clinical effect, treatment cessation due to adverse events, seizures reduction of 50% and more, complete seizure termination, (ii) the expected number of the above outcomes all over Russia, and (iii) the inflation risks in the period until 2020. **Results.** The comparison of different clinical studies on adjunctive perampanel therapy in refractory partial epilepsy with or without secondary generalization as well as in primary generalized tonic-clonic seizures, reveals that the optimal daily dose of perampanel is 8 mg. **Conclusion.** Direct costs modeling was performed to estimate annual expenses (per patient) of the adjunctive perampanel therapy. When recalculated for all patients with refractory partial epilepsy and for all patients with PGTCs in Russia, the results indicate that the introduction of perampanel may reduce the costs by more than 40% (up to 4-7 bln. rubles) annually until 2020.

Key words

Refractory partial onset epilepsy, tonic-clonic seizures, perampanel, adjuvant therapy, adverse event, direct costs, pharmacoeconomics, pharmacoeconomic modeling.

Received: 13.01.2017; **in the revised form:** 14.02.2017; **accepted:** 15.03.2017.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai. All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

For citation

Mazina N. K., Sheshunov I. V., Mazin P. V., Kisilitsin Yu. V., Markova E. M. Perampanel effectiveness in the treatment of refractory partial onset epilepsy with or without secondary generalization: pharmacoeconomic analysis for the Russian Federation health care system. FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017; (10) 1: 29-38 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.029-038.

Corresponding author

Address: ul. K. Marksа, 112, Kirov, Russia, 610027.

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

Введение

Эпилепсия – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся повторными, спонтанно возникающими приступами [1,2,3].

По данным А. Гехт с соавт. (2010) в 14 регионах Российской Федерации (РФ), включающих Европейскую часть страны и Сибирь, распространенность различных форм эпилепсии среди лиц старше 12 лет к 2010 г. составила 3,4 (95% ДИ: 3,26 – 3,55) на 1000 населения [4]. Среди мужчин заболевание встречалось чаще (4,5 на 1000 против 2,52 на 1000 у женщин), равно как и у жителей Сибири по сравнению с западными областями страны. Генерализованные формы эпилепсии, по данным А. Гехт с соавт. (2010), составляют не более 18,4% всех случаев, фокальные (парциальные) формы – 81,6%. При этом простые парциальные припадки случаются только в 3,8% случаев, а 70,2% составляют парциальные припадки со вторичной генерализацией [4]. То есть парциальная эпилепсия является наиболее распространенной формой этого заболевания и ею страдают более 325 тыс. пациентов в России [1,5].

В настоящее время, в отличие от большинства других неврологических заболеваний, эпилепсия считается потенциально излечимым заболеванием, поскольку примерно в 70% случаев заболевание можно контролировать с помощью доступных на современном рынке противоэпилептических препаратов (ПЭП). Однако более чем у 30% пациентов эпилептические приступы сохраняются, несмотря на смену нескольких режимов фармакотерапии и спектра ПЭП [2,6,7,8]. Такая форма заболевания получила название «рефрактерной эпилепсии» (РЭ). Вместе с тем, появление новых ПЭП позволяет сократить долю пациентов с резистентной формой эпилепсии, значительно улучшить их качество жизни и способность к социализации.

Среди новых перспективных препаратов для лечения эпилепсии в России с 2014 г. появился антагонист АМРА-рецепторов перам-

панел (ПЕР), который селективен (не затрагивает NMDA-рецепторы и другие типы рецепторов), применяется перорально 1 раз в сутки, что удобно для врача и пациента [2,6,7,9,10,11], и позволяет контролировать у пациентов в возрасте с 12 лет и старше парциальные приступы с вторичной генерализацией и без нее, а также первично-генерализованные тонико-клонические приступы (ПГТКП) [2,7,9].

Фармакоэкономическое обоснование благоприятных последствий 2-летнего применения ПЕР в условиях здравоохранения России было впервые после регистрации препарата показано в исследовании Белоусова Д. Ю. с соавт. [6] и при оценке влияния на бюджет с горизонтом моделирования 5 лет в работе Мкртчян В. Р. с соавт. [7]. Тем не менее, пока не до конца изучено, в какой степени благоприятные фармакодинамические и фармакокинетиические показатели ПЕР [12] на практике гармонизируют с неизбежными фармакоэкономическими вариациями оборота этого препарата на рынке.

Цели исследования:

1) На основе анализа опубликованных отчетов доказательных исследований эффективности и безопасности ПЕР при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии (РПЭ) определить зависимость частоты припадков и стабильности его приема от разных дозировок препарата;

2) Оценить уровень прямых затрат на адъювантное лечение ПЕР у среднестатистического больного с РПЭ старше 12 лет со вторичной генерализацией и без нее и у среднестатистического больного старше 12 лет с ПГТКП в условиях здравоохранения РФ;

3) Исходя из предполагаемого роста количества больных с РПЭ и ПГТКП в РФ смоделировать уровень национальных затрат на адъювантную терапию ПЕР в ближайшие годы с учетом инфляционных и популяционных ожиданий.

Материалы и методы

Для анализа использовались данные крупных открытых, много-центровых рандомизированных (III фаза) зарубежных исследований ПЕР (далее РКИ) [10,11,12,13,14,15], а также работ отечественных ученых [6,7,9,16]. Особенностью доказательной базы этого препарата является дизайн перечисленных исследований по принципу множественных групп, при котором с плацебо-группой сравнивались контингенты пациентов старше 12 лет, дополнительно принимавших разные дозировки препарата. Например, в исследованиях 304 и 305 запланированными рабочими дозировками были 8 и 12 мг ПЕР однократно в сутки [10,13]. В исследовании 306 были конфигурированы три экспериментальные группы – из больных, которым предполагалось назначение 2, 4 и 8 мг ПЕР однократно в сутки [11].

Данные, необходимые для фармакоэкономических расчетов, в момент выполнения настоящей работы были доступны из открытых информационных ресурсов. Например, цены на ПЕР в различных дозировках и других ПЭП принимались по данным сайта www.pharmindex.ru [17].

Численность населения РФ по состоянию на 2016 г. была определена по выкладкам публичного сайта Федеральной службы государственной статистики и составила 146 544 710 человек [3,18]. На основании материалов статистического сборника Росстата РФ «Здравоохранение России в 2015 году» и других источников [1,3,4,5] определены показатели распространенности и прогноза заболеваемости эпилепсией в нашей стране и затем аппроксимированы на 2016–2020 гг. В фармакоэкономических расчетах применялась инфляционная поправка для аппроксимации данных с 2013 г. (год регистрации ПЕР) до 2020 г., вычислявшаяся с помощью доступного в сети «Интернет» калькулятора инфляции и ее прогноза [19,20]. Сведения о прямых медицинских затратах на разных этапах диагностики, подбора терапии и при разных типах клинических исходов терапии РПЭ и ПГТКП для аппроксимации на 2017 г. и последующие годы были почерпнуты из фармакоэкономических и эпидемиологических исследований отечественных авторов [1,2,4,6,7,8,16].

Моделирование прямых медицинских расходов на терапию ПЕР предпринималось на основании частот наиболее вероятных исходов (отсутствие эффекта, отказ от его приема из-за неблагоприятных явлений, уменьшение частоты приступов на 50% и более, полное прекращение приступов) [6,7,9,16], общего предполагаемого количества случаев каждого исхода в масштабе РФ [7,8,16], а также инфляционных рисков в период до 2020 г. [19,20].

Результаты

Усредненные показатели медианы снижения частоты приступов, вычисленные на основании данных РКИ III фазы и других наблюдений [10,11,13,15], продемонстрировали нелинейный характер приращения эффективности ПЕР при увеличении суточной дозы (см. рис. 1). Так, терапевтическое преимущество суточных дозировок 2 и 4 мг в сравнении с плацебо было незначительным (урежение приступов у 23,3% пациентов для 4 мг против 21% для плацебо). Сходным образом обстояло дело при сравнении суточных дозировок 8 и 12 мг. Увеличение дозы перампанела на треть до максимального значения в 12 мг сопровождалось ростом медианы эффективности менее чем на 4%. Наибольшее приращение действенности препарата наблюдалось по материалам трех ключевых исследований при переходе от суточной дозы 4 мг к 8 мг – усредненная медиана снижения частоты приступов вырастала сразу на 7,5% (с 23,3% для дозы 4 мг до 30,8% для дозы 8 мг и 34,5% для дозы 12 мг) [9].

В исследовании эффективности перампанела в терапии ПГТКП [21] медиана суточной дозы перампанела в течение периода поддерживающей терапии составила 8 мг/сут. (диапазон 4–8 мг/сут.), 84% пациентов получали эту дозу препарата в ходе периода поддерживающей терапии.



Рисунок 1. Влияние суточной дозы перампанела на частоту прекращения лечения этим препаратом из-за непереносимости нежелательных явлений (НЯ) [6,9,10,11,13,14,15,16].

Figure 1. The incidence of treatment terminations due to non-tolerable adverse events at different daily doses of perampanel [6,9,10,11,13,14,15,16].

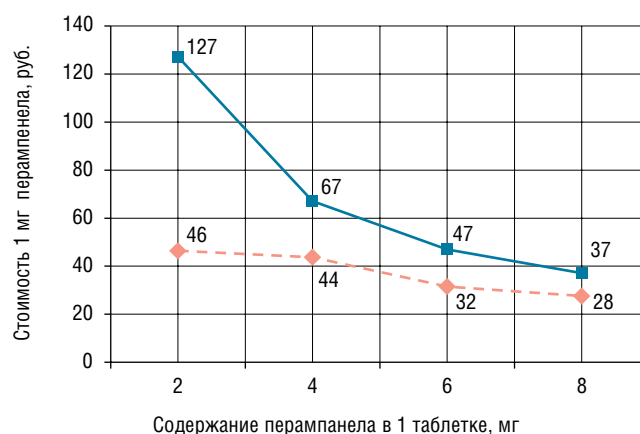


Рисунок 2. Изменчивость стоимости 1 мг перампанела в зависимости от разовой дозы в таблетке, исходя из розничной цены упаковки в 2013 г. (сплошная линия) и моделирования снижения стоимости упаковки в 2017 г. (пунктирная линия), согласно нашему запросу у производителя ООО «Эйсай».

Figure 2. The costs of 1 mg perampanel recalculated for different amounts of perampanel in one tablet. The simulation is based on the retail pack price in 2013 (solid line) as compared with the simulated price reduction in 2017 (dashed line), according to the manufacturer's prognosis.

Однако вероятность наступления неблагоприятных явлений (НЯ) в РКИ III фазы [10,11,13] и отечественных исследованиях [6,16] также существенно зависела от рабочей дозы ПЕР (см. рис. 1). Плацебо и режимы приема в 2 и 4 мг ежесуточно сопровождалось небольшим приростом процента побочных эффектов, по тяжести несовместимых с дальнейшим лечением ПЕР, – соответственно у 4,5% (для плацебо), 6% (для 2 мг) и 3% больных (для 4 мг), 7,7% пациентов (для 6 мг). Следовательно, при повышении дозировок препарата до высоких полный отказ от лечения из-за НЯ происходил чаще. Если в группе ежесуточного приема 8 мг от ПЕР отказывалось менее 15% больных [6], то дозировку 12 мг оказывался не в состоянии переносить почти каждый пятый пациент старше 12 лет [9,10,11,13].

Рост частоты НЯ на высоких суточных дозах перампанела может частично компенсироваться экономически-благоприятными факторами ценообразования. В продаже на территории РФ имеются упаковки данного препарата с таблетками в 2, 4, 6 и 8 мг для приема 1 раз в сутки. Цена же месячного курса ПЕР (28 ежесуточных порций) для таблеток с разной весовой насыщенностью дей-

Перампанел, дозировка	Количество таблеток в упаковке, шт. (фасовка)	2013*	2016**	2017***
2 мг	7	1780,35	2451,54	650
4 мг	28	7515,25	10348,5	4900
6 мг	28	7913,1	10896,34	5300
8 мг	28	8308,95	11441,42	6180

Таблица 1. Соотношение цены за упаковку перампанела (ПЕР) с учетом инфляции и ценовой политики производителя.

* Стоимость ПЕР (руб.) в розничной сети в год регистрации в России; ** стоимость упаковки препарата с учетом инфляции [20]; *** предполагаемая цена регистрации (руб.) препарата в ЖНВЛП без НДС с учетом таможенных сборов и пошлин, полученная по нашему запросу у производителя ООО «Эйсай».

Table 1. The price per pack of perampanel (PER) adjusted for inflation and the pricing policy of the manufacturer.

* The retail price of PER (rub.) in the year of its registration in Russia; ** The pack price of PER adjusted for inflation [20]; *** The estimated VAT-free price of PER registration (rub.) in the VED, adjusted for customs duties and fees (according to our request to the manufacturer – Eisai LLC).

Население РФ в 2016 г.	146544710 человек
Население старше 12 лет	118261581 человек
Численность пациентов с эпилепсией	402091 человек
Численность пациентов с парциальной эпилепсией	361882 человек
Численность пациентов РЭ («целевая популяция» для применения ПЕР)	128669 человек
Численность пациентов с ПГТКП («целевая популяция» для применения ПЕР)	15078 человек

Таблица 2. Численность и структура «целевой популяции» больных с рефрактерной эпилепсией (РЭ) в Российской Федерации в 2016 г.

Table 2. The number and characteristics of patients with refractory epilepsy in the Russian Federation in 2016 (target population).

ствующего лекарственного вещества отличается в меньшей степени, чем дозировки, увеличиваясь незначительно для более мощных курсов лечения. В итоге получается, что стоимость 1 мг ПЕР в рублях падает с увеличением суточной дозы от 2 мг к 4 мг, 6 мг и выше (см. рис. 2). Это может объясняться производственно-экономическими причинами («эффект масштаба» при уменьшении удельных издержек производства от увеличения количества вырабатываемого продукта с ростом производительности труда на этапе синтеза препарата) [22]. При запланированном снижении цены производителем на 25% (данные предоставлены по нашему запросу компанией ООО «Эйсай») до предполагаемой цены регистрации ЖНВЛП, стоимость 1 мг препарата станет еще более приемлемой для системы здравоохранения (см. рис. 2, табл. 1).

Доступная демографическая [3] и эпидемиологическая [1,4] статистика позволила довольно точно оперировать действительными

и ожидаемыми в ближайшие годы показателями распространенности разных форм эпилепсии в РФ (см. табл. 2). По состоянию на 2016 г. в нашей стране ориентировочная численность больных с рефрактерной парциальной эпилепсией составила 128669 человек. Если следовать соотношениям, принятым в опубликованных работах, расчетная численность пациентов с ПГТКП составляет 15078 человек [4,7]. Исходя из количества населения в России в этом году, мы рассчитали численность популяции старше 12 лет (80,7% [6]), затем количество страдающих эпилепсией россиян (0,34% [1,7,16]) и численность потенциальных потребителей ПЕР – пациентов с РПЭ или ПГТКП [4,7], которая была близка к расчетам Мкртчян В. Н. с соавт. на 2016 г., предсказавших целевую популяцию с РПЭ в количестве 125 499 пациентов и 14 824 – с ПГТК [7].

Дальнейшая экстраполяция статистических данных по стоимости медицинской помощи из разных исследований и вероятности клинических исходов [6,7] на популяцию страдающих РПЭ или ПГТКП в нашей стране (см. табл. 3) позволила оценить бремя затрат на лечение эпилепсии у одного пациента в год и смоделировать прогрессирующую динамику на временном горизонте 5 лет.

Исходя из количества и вероятности разных клинических исходов лечения РПЭ ПЕР [6,7,16] смоделировали в национальных масштабах на 2016 г. и до 2020 г. фармакоэкономические последствия применения инновационного препарата ПЕР для лечения одного пациента (см. табл. 4).

Согласно оценкам первого фармакоэкономического исследования этого препарата в России, проведенного Д.Ю. Белоусовым с соавт. [6], по состоянию на 2013 г. прямые медицинские затраты (ПМЗ) в фазе диагностики парциальной эпилепсии составили 6308 руб. в месяц, в фазе подбора терапии, лечения и контроля

Исход лечения ПЕР	Доля пациентов в целевой популяции	Количество пациентов
Отказ от лечения из-за НЯ	14%	18014
Снижение частоты приступов > 50%	42%	54041
В том числе полное прекращение приступов РПЭ [6]	5%	2702
ПГТКП [7,9,16]	31%	4674
всего		7376
Рефрактерность к ПЕР	44%	56614
Продолжают принимать ПЕР		54041
Переключились на лечение другими ПЭП		74628
Вся целевая популяция РФ с рефрактерной эпилепсией		128669

Таблица 3. Моделирование исходов* при лечении рефрактерной эпилепсии перампанелом (ПЕР) на целевую популяцию в Российской Федерации, 2016 г.

Примечание. Здесь и в других таблицах и рисунках НЯ – нежелательные явления; РПЭ – рефрактерная парциальная эпилепсия; ПГТКП – первично-генерализованные тонико-клонические приступы; ПЭП – противосудорожные препараты.

* на основании данных отечественных авторов [6, 7, 16].

Table 3. Simulation of perampanel (PER) treatment outcomes * in the target population of patients with refractory partial epilepsy in the Russian Federation, 2016.

Note. Here and in other tables and Figures, НЯ – adverse events; РПЭ – refractory partial epilepsy; ПГТКП – primary-generalized tonic-clonic seizures; ПЭП – antiepileptic drugs.

* from the reports by Russia-based authors [6, 7, 16].

Наименование мероприятий по оказанию медицинской помощи и их стоимость, руб.	Годы наблюдений и прогнозирования					
	2013*	2016	2017	2018	2019	2020
	Коэффициент инфляции с мая 2013 по декабрь 2016 г. [20]		Прогноз инфляции на период с 2017 по 2020 г. [19]			
	–	37,7%	5,2%	4,5%	4,6%	4,3%
<i>Этап диагностики и подбора лечения (месячные затраты)**</i>						
Прием врача-невролога, лабораторная и функциональная диагностика	6308	8686	9137	9549	9988	10417
<i>Этап активного лечения заболевания, оценка состояния пациента и контроль эффективности терапии при сохранении частоты приступов (без ПЭР) ежемесячно**</i>						
Прием и наблюдение врача-невролога	424	583	614	641	671	700
Услуги среднего медперсонала	31	42	45	47	49	51
Мониторинг лабораторных показателей	13050	17970	18904	19755	20664	21552
Мониторинг функциональных показателей	29408	40494	42600	44517	46565	48567
Основные ПЭП**	5682	7824	8231	8601	8997	9384
Итого	48594	66914	70394	73561	76945	80254
Всего (с учетом этапа диагностики и подбора лечения)	54902	75600	79531	83110	86933	90671

Таблица 4. Структура и объем прямых медицинских затрат на разных этапах ведения одного пациента с парциальной рефрактерной эпилепсией в зависимости от исхода терапии противосудорожными препаратами (ПЭП).

* Данные по 2013 г., когда был зарегистрирован перампанел в России, смоделированы на основании результатов фармакоэкономического исследования Белоусова Д. Ю. и соавт., 2014 [6];

** в схему для последующего лечения были рекомендованы окскарбазепин, топирамат, левитирацетам [2,6], пациенты с РПЭ в среднем получали 2,21 ПЭП [7].

Table 4. Direct medical costs for one patient with partial refractory epilepsy, at different stages of the disease management, depending on the outcome of therapy with antiepileptic drugs (AED).

* Data for 2013, when perampanel was registered in Russia, were simulated on the basis of the results of a pharmacoeconomic study by Belousov D. Yu. et al, 2014 [6];

** oxcarbazepine, topiramate, levetiracetam were recommended for subsequent treatment [2,6], where patients with RP received 2.21 PEP on the average [7].

за лечением (с учетом стоимости ПЭП 5682 руб. в мес. так как в схему для последующего лечения были рекомендованы окскарбазепин, топирамат, левитирацетам [2,6], и пациенты с РПЭ в среднем получали 2,21 ПЭП [7]) – всего 48 594 руб. в мес. С учетом этапа диагностики и подбора лечения – 54 902 руб. в мес. Если применить коэффициент инфляции 37,7% [20], то эта сумма составит 75 600 руб. в мес., или 907 200 руб. в 2016 г.

Из этого же исследования следует, что, напротив, ПМЗ для диагностики в фазу ремиссии составляют 5 175 руб., но с учетом лечения заболевания ПЭП с ПЭР и контроля состояния (см. табл. 5) – 19 863 рубля (из расчета курсовой месячной стоимости ПЭР 9006 руб. за 30,35 дней, которая вытекает из стоимости 28 таблеток по 8 мг 8308,95 руб., а в 2017 г. месячный курс ПЭР по 8 мг ежедневно будет стоить 6 699 руб.). Тогда как ПМЗ в фазу снижения частоты приступов на 50–99% ПМЗ составят 13 183 руб., с учетом медикаментозной терапии – 27 871 руб. С учетом инфляции 37,7% с 2013 по 2016 г. [20] ПМЗ на успешное (снижение частоты приступов на 50–99%) лечение РПЭ одного пациента в месяц с дополнительным применением ПЭР составят 38 379 руб. (см. табл. 5), или 460 548 руб. в год, что вполне согласуется с оценками других авторов [7].

Очевидно, что на фоне ПЭР существенно уменьшались расходы на диагностические процедуры, сложные виды исследований и медицинской помощи, причем эти тенденции сохранялись независимо от инфляционных процессов и напротив, фармакоэкономический профиль еще больше улучшался при снижении стоимости упаковки на 25% (см. табл. 1). Это повышало доступность препарата для включения в программы государственной поддержки лекарственного обеспечения населения.

В свою очередь, ценовые параметры российского фармацевтического рынка [17] в сумме с полученными популяционными параметрами РПЭ и ПГТКП в РФ (см. рис. 4) оказались достаточными, чтобы рассчитать структуру и объемы прямых затрат

на первичную диагностику и дальнейшее ведение пациента данной категории без ПЭР и на фоне разных исходов адъювантной терапии с ПЭР (см. табл. 4), ожидаемые эффекты инфляции в период до 2020 г. при разной продолжительности курсов приема перампанела (см. рис. 3), а также ежегодные общенациональные прямые затраты на ведение больных с рефрактерной эпилепсией с приемом ПЭР и без него (см. рис. 5).

Обсуждение

Из всех исследованных в РКИ III фазы [10,11,13,16] рабочих суточных дозировок ПЭР (2, 4, 8 и 12 мг) наиболее предпочтительными оказались дозы 6 и 8 мг в сут. Большинство больных при ПГТКП стабильно принимало именно 8 мг в сутки (84% пациентов) [9,15]. Хотя в значительном числе случаев ежедневные дозы препарата приходилось корректировать из-за побочных эффектов, медианы наилучшей клинической эффективности достижения конечных точек исследований соответствовали именно дозам 6–8 мг/сут. с незначительными отклонениями.

Меньшие дозировки (2, 4 мг) при благоприятных профилях безопасности не обеспечивали достаточную устойчивость эффектов лечения и применялись для подбора дозы. Дозировки 12 мг часто плохо переносились, и у слишком большого количества больных приходилось снижать дозу либо полностью отказываться от препарата. Поэтому именно с использованием рабочей дозировки 8 мг (с небольшими вариациями) выполнены многие независимые ретроспективные исследования адъювантного использования ПЭР в реальной практике [14,15] и на эту дозу ориентированы первые отечественные фармакоэкономические исследования ПЭР [6,7,8].

Резистентная эпилепсия продолжает оставаться не только клинико-неврологической, но и серьезной социально-экономической проблемой, поскольку прямые медицинские затраты (ежемесячные) на ведение таких больных с применением ПЭП первой линии весьма значительны (см. табл. 4).

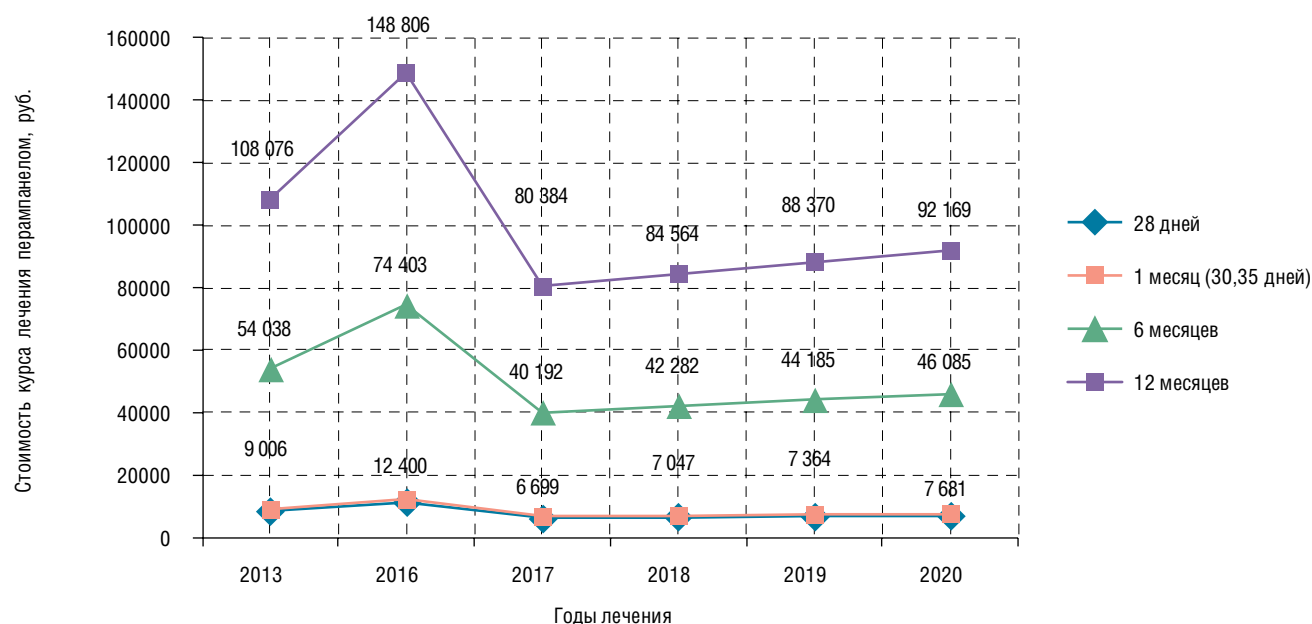


Рисунок 3. Изменение затрат на перампанел для одного пациента (8 мг в сут.) в зависимости от длительности курса лечения, коэффициента инфляции и модели ценовой политики производителя (снижение цены одной упаковки). Инфляция за период, прошедший с 2013 по 2016 г., составила 37,7% [20], на прогнозируемый период 2017 г. планируется 5,2%, на 2018 г. – 4,4%, на 2019 г. – 4,6%, на 2020 г. – 4,3% [19].

Figure 3. Costs of perampanel treatment of one patient (8 mg per day), depending on the duration of treatment, the inflation rate and the manufacturer's pricing model (the pack price reduction). The inflation rate for the period from 2013 to 2016 amounted to 37.7% [20], for the forecast period of 2017 it is expected to be 5.2%, for 2018 – 4.4%, for 2019 – 4.6% %, for 2020 – 4.3% [19].

Наименование мероприятий по оказанию медицинской помощи и их стоимость, руб.	Годы наблюдений и прогнозирования					
	2013*	2016	2017	2018	2019	2020
	Коэффициент инфляции с мая 2013 по декабрь 2016 г. [20]		Прогноз инфляции на период с 2017 по 2020 г. [19]			
	–	37,7%	5,2%	4,5%	4,6%	4,3%
Прямые медицинские затраты в фазу ремиссии (ежемесячно), 100% прекращения приступов (итог терапии ПЕР)						
Осмотр врача-невролога	184	253	266	278	291	304
Лабораторные показатели	2620	3608	3795	3966	4149	4327
Функциональные показатели	2371	3265	3435	3589	3754	3916
Основные ПЭП**	5682	7824	8231	8601	8997	9384
Перампанел во 2-й линии	9006	12402	13047	13634	14261	14874
Итого	19863	27352	28774	30069	31452	32804
Перампанел во 2-й линии	9006	12402	Модель снижения цены упаковки ПЕР производителем на 25%			
			6699	7047	7364	7681
Итого	19863	27352	22426	23482	24555	25611
Прямые медицинские затраты (ежемесячно) в фазу снижения частоты приступов на 50-99% (итог терапии ПЕР)						
Наблюдение врача-невролога	202	278	292	306	320	333
Услуги среднего медперсонала	31	42	45	47	49	51
Лабораторные показатели	6000	8262	8692	9083	9501	9909
Физикальное обследование	6950	9571	10068	10521	11005	11478
Основные ПЭП**	5682	7824	8231	8601	8997	9384
Перампанел для поддерживающей терапии	9006***	12402	13047	13634	14261	14874
Всего	27871	38379	40375	42191	44132	46030
Перампанел во 2-й линии	9006***	12402	Модель снижения цены упаковки ПЕР производителем на 25%			
			6699	7047	7364	7681
Всего	27871	38379	34027	35605	37235	38837

Таблица 5. Структура и объемы прямых медицинских затрат на разных этапах ведения одного пациента с парциальной рефрактерной эпилепсией, в зависимости от исхода лечения с перампанелом (ПЕР).

*, ** как в таблице 3; *** стоимость месячного курса ПЕР (суточная доза 8 мг) рассчитана исходя из регистрационной цены упаковки (28 таблеток) в 2013 г. (8308,95 руб.) в пересчете на 1 средний месяц = 30,35 дня [6].

Table 5. Direct medical costs for one patient with partial refractory epilepsy, at different stages of the disease management, depending on the outcome of therapy with perampanel (PER).

*, ** as in table 3; *** The cost of a monthly course of PER (daily dose 8 mg) is calculated from the registration price of pack (28 tablets) in 2013 (8308.95 rubles) recalculated per an average month = 30.35 days [6].

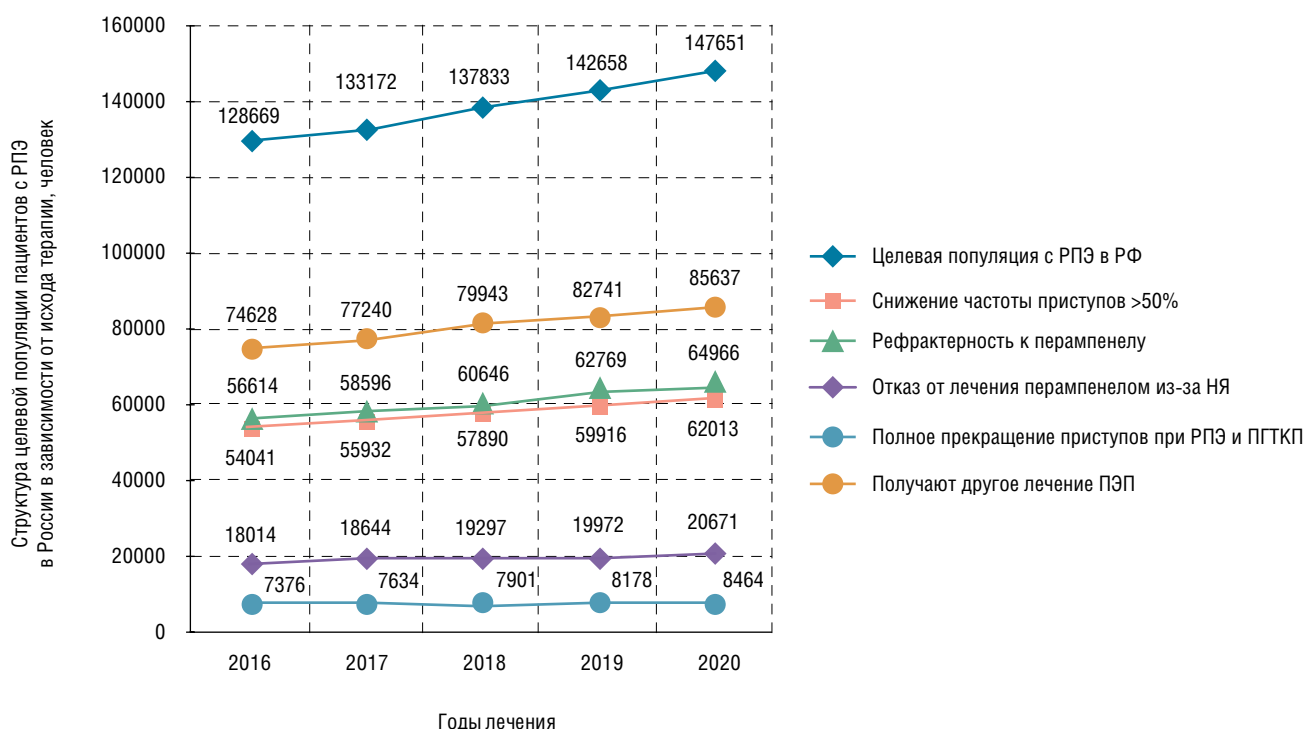


Рисунок 4. Изменение структуры целевой популяции пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией (РПЭ) и с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП) в России, в зависимости от исходов лечения противоэpileптическими препаратами (ПЭП) 1-й и 2-й линии.

Figure 4. Change in the structure of the target population of patients with refractory partial epilepsy (RPE) and primary-generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in Russia, depending on the outcome of treatment with the 1st and 2nd line antiepileptic drugs (AED).

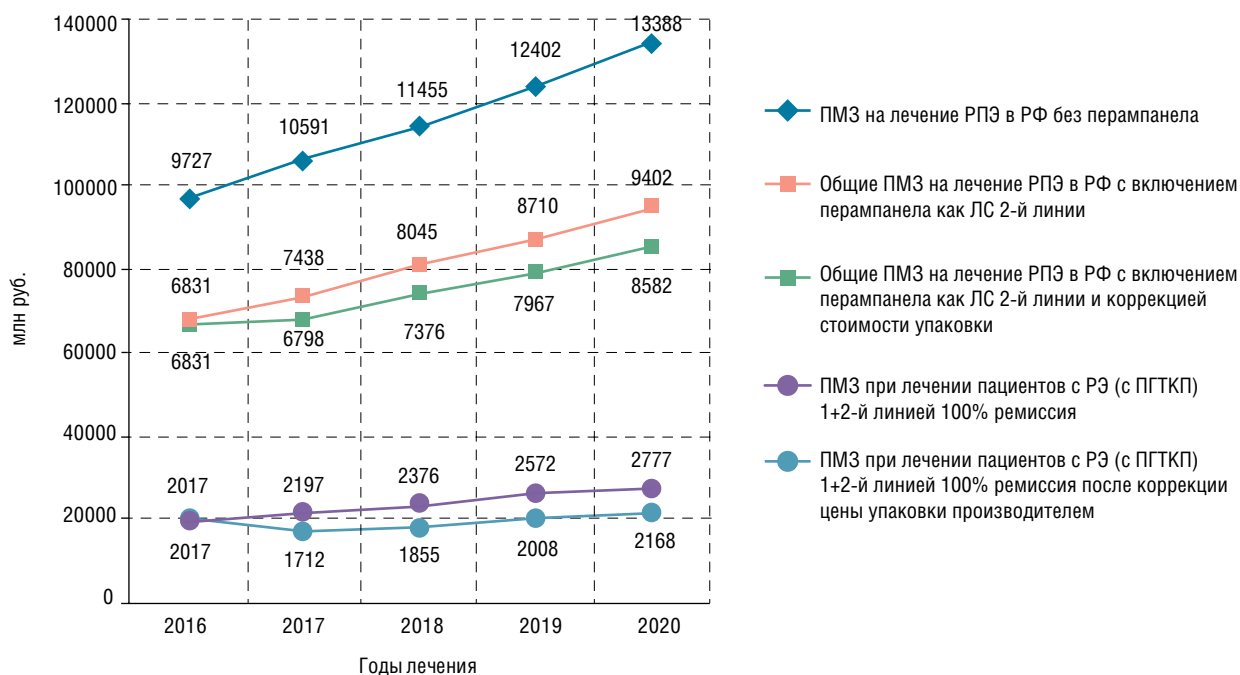


Рисунок 5. Моделирование общенациональных прямых затрат на лечение рефрактерной эпилепсии (РЭ) с перампанелом и без него в зависимости от ценовой коррекции упаковки лекарства производителем.

Примечание. ЛС — лекарственное средство; РЭ — рефрактерная эпилепсия; РПЭ — рефрактерная парциальная эпилепсия; ПГТКП — первичные тонико-клонические приступы.

Figure 5. Simulation of nationwide direct costs of the treatment of refractory epilepsy (RE) or primary-generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) with and without perampanel, depending on the pack price corrected by the manufacturer.

Note. ЛС — medicinal product; РЭ — refractory epilepsy; РПЭ — refractory partial epilepsy; ПГТКП — primary-generalized tonic-clonic seizures.

Для оценки «влияния на бюджет» принято использовать критерий «порог готовности платить» (ПГП) согласно рекомендации комиссии ВОЗ по макроэкономике, в соответствии с которой ПГП рассчитывается через валовой внутренний продукт (ВВП) страны

на душу населения, рассчитанный по паритету покупательной способности (ППС), умноженный на 3 [23]. В 2015 г. 1 ПГП по ППС в России составил 1 531 178 руб. [23] (ВВП по ППС — 510 393 руб. на душу населения). С учетом инфляции с 2015 по 2016 г. 10,49%

[20] эти цифры, по нашим расчетам, составили 1 691 309 и 563 768 руб. соответственно.

ПМЗ на ведение одного пациента с РЭ в течение года с помощью ПЭП первой линии (907 200 руб.) превышали значения ВВП на душу населения по ППС в 2016 г. почти в 2 раза, тогда как введение препарата второй линии ПЕР снизило ПМЗ до 460 548 руб. и позволило тем самым сэкономить по 450 000 руб. в год. При условии достижения полной ремиссии при РПЭ или ПГТКП у 7376 пациентов (см. табл. 3) экономия в год превысит 3 295 млн руб.

В случае использования традиционных препаратов предыдущих поколений ежемесячные издержки на одного пациента могут превышать 80 тыс. руб. без учета первичной диагностики/расходов на выбор лечения к 2020 г. с учетом инфляции (в 2017 г. аналогичный показатель прямых издержек ожидается на уровне 70,4 тыс. руб.). Показатели эффективности ПЕР при РПЭ позволяют предположить, что его адьювантный прием снизит нагрузку на публичные и частные бюджеты здравоохранения различных уровней в РФ не менее чем на 30–40%. Снижение «влияния на бюджет» возможно в еще большей мере при снижении цены за упаковку препарата на 25% (согласно нашему запросу у производителя ООО «Эйсай»). При этом ПМЗ на терапию РЭ в фазу ремиссии или устойчивого ежемесячного контроля за приступами достигнут уровня 2016 г. только к 2020 г. (см. табл. 5).

Перспективной, с клинической и фармакоэкономической позиций, на наш взгляд, является разработка схем приема препарата с варьированием суточных доз таким образом, чтобы минимизировать НЯ без потери эффективности. Описан случай применения ПЕР в дозе 12 мг через день без потери клинической эффективности, вследствие высоких значений $T_{1/2} = 105$ ч, но с приемлемыми НЯ [16]. Вероятно, теоретически возможно чередование суточных доз ПЕР по схеме 1-е сутки 8 мг; 2-е – 4 мг; 3-и – 8 мг; 4-е – 8 мг и т.д. с разными вариациями. Разумеется, успех такого подбора доз будет адекватным при условии соответствующего клинического и фармакокинетического контроля концентрации препарата в крови C_{max} с учетом значений $T_{1/2}$ и взаимодействия с другими ПЭП [16]. Следует отметить, что возможности вариативных схем введения ПЭП с целью снижения НЯ без ущерба клинической эффективности стали недавно обсуждаться в научной литературе [24,25].

Для независимого моделирования издержек курсов лечения на рисунке 3 приведены ожидаемые ежегодные ценовые ориентиры стоимости различного по длительности курсового приема ПЕР одним пациентом до 2020 г.

Если с учетом данных таблицы 2 произвести суммирующую экстраполяцию прямых расходов, обусловленных ведением одного больного с РЭ (в т.ч. с ПГТКП) на общероссийскую популяцию пациентов данного типа (см. рис. 4), исходя из примерных оценок ежегодного прироста заболевших эпилепсией [1,5], то окажется, что нагрузка на национальные бюджеты здравоохранения, связанная с данной нозологической формой при традиционном лечении, может составлять от 9 до 13 млрд руб. в год (см. рис. 5). Широкое применение ПЕР для лечения РЭ, несмотря на показатели его рыночных цен [17], может способствовать снижению общенациональных затрат на 30% и более (особенно на фоне полной ремиссии при ПГТК), приводя, по самым скромным подсчетам, к экономии 3–7 млрд руб. ежегодно. Таким образом, медикаментозные технологии лечения рефрактерной парциальной эпилепсии и первично генерализованных тонико-клонических приступов с применением инновационного препарата ПЕР могут внедряться на федеральном уровне без привлечения дополнительных ресурсов, поскольку изменение структуры и объема прямых медицинских затрат сводятся к снижению издержек благодаря контролю приступов (уменьшение частоты приступов и увеличение доли пациентов с полной ремиссией).

Заключение

1) Перампанел обладает управляемым профилем клинической эффективности и безопасности при использовании в качестве адьювантного средства против РПЭ и ПГТКП;

2) Затраты на эффективный годовой курс лечения РПЭ у одного пациента традиционными ПЭП составляют 907 200 руб. При включении перампанела в схемы лечения прямые затраты на ведение среднестатистического больного снижаются до 460 548 руб. в год (на 49%). Следовательно, экономия на лечение одного пациента составит около 450 000 руб. в год (на популяционном уровне – более 3 250 млн руб.);

3) Дополнительные годовые затраты на введение перампанела в схемы лечения РПЭ или ПГТКП у одного пациента (от 80 384 до 148 806 руб.) не достигают значений ВВП на душу населения с учетом ППС. Поэтому медикаментозные противозепилептические технологии с участием перампанела заведомо рентабельны и фармакоэкономически целесообразны;

4) Широкое использование перампанела для лечения всех выявленных больных старше 12 лет с РПЭ или ПГТКП на всей территории РФ позволит добиться значительной экономии денежных средств в масштабе от 4 до 7 млрд руб. ежегодно.

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С., Григорьев В.Ю., Медников И.И., Бекетов А.С. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Качественная медицинская практика. 2004; 4: 3–89.
2. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противозепилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; (Спецвыпуск 1): 4–10.
3. Здравоохранение России в 2015 году. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Под ред. М.А. Дианова. М., 2015. www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. Дата обращения: 09.01.2017.
4. Guekht A., Hauser W., Milchakova L., Churillina Y. et al. The epidemiology of epilepsy in Russian Federation. Epilepsy research. 2010; 92: 209–218.
5. Колягин В.В. Этиология, классификация и лечение эпилепсии. Иркутск: РИО ИГИУ ВА: 2010. URL: <http://www.docplayer.ru/28601202-Etiologiya-klassifikacii-i-lechenie-epilepsii.html>. Дата обращения: 09.01.2017.
6. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения перампанела при резистентной парциальной эпилепсии. Качественная клиническая практика. 2014; 1: 24–39.
7. Мкртчян В.Р., Сергеев А.М., Почигаева К.И., Шпак И.А. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 28–37.
8. Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (3): 38–47.
9. Бурд С.Г., Рублева Е.В., Сердюк С.Е. Современные возможности терапии генерализованных судорожных приступов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 10 (115): 29–32.

10. French J., Krauss G., Biton V., et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79: 589-596.

11. Krauss G., Serratosa J., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78: 1408-1415.

12. Rogawski M., Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127 (197): 19-24.

13. French J., Krauss G., Steinhoff B. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 117-125.

14. Lagae L., Villanueva V., Meador K. et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016; 57 (7): 1120-1129.

15. Steinhoff B., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Research*. 2014; 108: 986-988.

16. Карлов В.А., Беляев О.В., Власов П.Н., Жидкова И.А. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; (Спецвыпуск 1): 11-17.

17. Сайт «Фарминдекс.рф». www.pharmindex.ru. Дата обращения: 29.12.2016.

18. Сайт Федеральной службы государственной статистики (Росстат). www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography. Дата обращения: 29.12.2016.

19. Сайт «Агентство прогнозирования экономики». www.apecon.ru/Prognoz-inflatsii-v-Rossii. Дата обращения: 29.12.2016.

20. Сайт «Статбюро». www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculators. Дата обращения: 10.01.2017.

21. French J.A., Krauss G.L., Wechsler R.T., Wang X.F., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2015; 85 (11): 950-7.

22. Курс экономической теории. Под ред. М.Н. Чепуриной, Е.А. Киселевой. Киров. 2004.

23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Ростов-на-Дону. 2017; 237.

24. Liu J., Yu N., Sun H., Liang Y., Xie Y., Chen K. Intermittent levetiracetam treatment in five patients with catamenial epilepsy. *J Pak Med Assoc*. 2015 Jul; 65 (7): 793-5.

25. Van Matre E.T., Cook A.M. Steady-state pharmacokinetic simulation of intermittent vs. continuous infusion valproic acid therapy in non-critically ill and critically ill patients. *Neurol Res*. 2016 Sep; 38 (9): 786-91. DOI: 10.1080/01616412.2016.1206164. Epub 2016 Jul 14.

References:

1. Belousov Yu. B., Belousov D. Yu., Chikina E. S., Grigor'ev V. Yu., Mednikov I. I., Beketov A. S. *Kachestvennaya meditsinskaya praktika*. 2004; 4: 3-89.

2. Vlasov P. N. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016; (special issue 1): 4-10.

3. The health of Russia in 2015. Statistical book, Federal state statistics service (Rosstat). Ed. by M. A. Dianov [Zdravookhranenie Rossii v 2015 godu. Statisticheskii sbornik Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). Pod red. M. A. Dianova (in Russian)]. Moscow. 2015. www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. Data obrashcheniya: 09.01.2017.

4. Guekht A., Hauser W., Milchakova L., Churillin Y. et al. The epidemiology of epilepsy in Russian Federation. *Epilepsy research*. 2010; 92: 209-218.

5. Kolyagin V. V. Etiologiya, klassifikatsiya i lechenie epilepsii. Irkutsk: RIO IGIU VA: 2010. URL: <http://www.docplayer.ru/28601202-Etiologiya-klassifikatsii-i-lechenie-epilepsii.html>. Accessed: 09.01.2017.

6. Belousov D. Yu., Afanas'eva E. V., Efremova E. A. Farmako-ekonomicheskii analiz primeneniya perampanela pri rezistentnoi partial'noi epilepsii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; 1: 24-39.

7. Mkrtchyan V. R., Sergeev A. M., Pochigaeva K. I., Shpak I. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 28-37.

8. Pyadushkina E. A., Frolov M. Yu. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (3): 38-47.

9. Burd S. G., Rubleva E. V., Serdyuk S. E. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015; 10 (115): 29-32.

10. French J., Krauss G., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79: 589-596.

11. Krauss G., Serratosa J., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78: 1408-1415.

12. Rogawski M., Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127 (197): 19-24.

13. French J., Krauss G., Steinhoff B. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 117-125.

14. Lagae L., Villanueva V., Meador K., et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016; 57 (7): 1120-1129.

15. Steinhoff B., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Research*. 2014; 108: 986-988.

16. Karlov V. A., Belyaev O. V., Vlasov P. N., Zhidkova I. A. i dr. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016; (special issue 1): 11-17.

17. The Website «Farmindeks.rf». www.pharmindex.ru. Accessed: 29.12.2016.

18. The website of the Federal service of state statistics (Rosstat). www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography. Accessed: 29.12.2016.

19. The Website «Agentstvo prognozirovaniya ekonomiki». www.apecon.ru/Prognoz-inflatsii-v-Rossii. Accessed: 29.12.2016.

20. The Website «Statbyuro». www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculators. Accessed: 10.01.2017.

21. French J.A., Krauss G.L., Wechsler R.T., Wang X.F. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2015; 85 (11): 950-7.

22. The course of economic theory. Edited by MN Chepurina, EA Kiseleva [Kurs ekonomicheskoi teorii. Pod red. M. N. Chepurinoi, E. A. Kiselevoi (in Russian)]. Kirov. 2004.

23. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Serpik V. G. *Pharmacoeconomics [Farmakoeconomika (in Russian)]*. Rostov n/D. 2017; 237.

24. Liu J., Yu N., Sun H., Liang Y., Xie Y., Chen K. Intermittent levetiracetam treatment in five patients with catamenial epilepsy. *J Pak Med Assoc*. 2015 Jul; 65 (7): 793-5.

25. Van Matre E.T., Cook A.M. Steady-state pharmacokinetic simulation of intermittent vs. continuous infusion valproic acid therapy in non-critically ill and critically ill patients. *Neurol Res*. 2016 Sep; 38 (9): 786-91. DOI: 10.1080/01616412.2016.1206164. Epub 2016 Jul 14.

Сведения об авторах:

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Шешунов Игорь Вячеславович – д.м.н., профессор, ректор Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)640976. E-mail: priemnaya@kirovvgma.ru.

Мазин Павел Владимирович – помощник ректора, ассистент кафедры фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Кислицын Юрий Витальевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)679237. E-mail: kf16@kirovvgma.ru.

Маркова Елена Михайловна – старший научный сотрудник кафедры фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: kf39@kirovvgma.ru.

About the authors:

Mazina Nadezhda Konstantinovna – MD, head of the Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332) 375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Sheshunov Igor' Vyacheslavovich – MD, Professor, rector of Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332) 640976. E-mail: priemnaya@kirovvgma.ru.

Mazin Pavel Vladimirovich – assistant to the rector, assistant Professor, Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Kislitsyn Yurii Vital'evich – MD, Professor, head of the Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332)679237. E-mail: kf16@kirovvgma.ru.

Markova Elena Mikhailovna – senior researcher of the Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: kf39@kirovvgma.ru.