

# Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии

Е.Н. Бочанова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>2</sup>, С.К. Зырянов<sup>3</sup>, С.Д. Гусев<sup>1</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Цель исследования:** оптимизация фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке риска развития нежелательных побочных реакций (НПР) препаратов вальпроевой кислоты (ВК).

**Дизайн:** сравнительное рандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** Проведено сравнение частоты и характера НПР антиконвульсантов, применяемых при лечении эпилепсии у детей и взрослых в Красноярском крае, и НПР вальпроатов в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени.

**Результаты.** Частота НПР, индуцированных препаратами ВК, не уступает таковой при приеме более новых антиконвульсантов. Отношение шансов развития НПР у пациентов с токсической концентрацией ВК в крови и медленных метаболизаторов (гетеро- и гомозиготных носителей полиморфизмов *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* гена *CYP2C9*) составило 5,94 и 4,27 соответственно. Персонализированный подход к обеспечению безопасности применения препаратов ВК на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* позволил снизить частоту НПР с 59,28% до 10,78%. Роста прямых медицинских затрат при таком подходе не выявлено.

**Заключение.** Клинический и фармакоэкономический анализ показал, что внедрение персонализированного подхода к назначению антиконвульсантов позволяет снизить риск развития НПР и не приводит к увеличению прямых затрат на лечение эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, лечение, нежелательные побочные реакции, фармакогенетика, фармакокинетика, фармакоэкономика.

**Для цитирования:** Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2018. № 9 (153). С. 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18

## Optimization of Epilepsy Pharmacotherapy Based on a Personalized Approach to Drug Safety Assessment

E.N. Bochanova<sup>1</sup>, N.A. Shnayder<sup>2</sup>, S.K. Zyryanov<sup>3</sup>, S.D. Gusev<sup>1</sup>, R.F. Nasyrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow

**Study Objective:** To optimize the pharmacotherapy of epilepsy based on a personalized approach to the evaluation of risk of adverse reactions to valproates (VPAs).

**Study Design:** a comparative, randomized study.

**Materials and Methods.** The frequency and clinical picture of adverse drug reactions (ADRs) of anticonvulsants and valproates used in the treatment of epilepsy in children and adults in Krasnoyarsk region were compared, depending on the carrier status of *CYP2C9* gene (coding isoenzyme 2C9 of hepatic cytochrome P450) polymorphisms.

**Study Results.** The frequency of ADRs induced by VPAs is not lower than that of newer anticonvulsants. The odds ratio of ADRs in patients with toxic valproic acid (VA) concentration in blood and poor metabolizers (hetero- and homozygotic carriers of *CYP2C9\*2* and/or *CYP2C9\*3* polymorphism) are 5.94 and 4.27, respectively. The personalized approach to ensuring the safety of VA preparations with due account of the carrier status of *CYP2C9* gene polymorphisms allows reducing ADRs frequency from 59.28% to 10.78%. Medical costs growth was not identified in such approach.

**Conclusion.** Clinical and pharmacoeconomical analysis showed that the introduction of a personalized approach to the anticonvulsant prescription leads to a decrease in ADRs risk and does not lead to an increase in direct costs for the treatment of epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, treatment, adverse drug reactions, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacoeconomics.

**For reference:** Bochanova E.N., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Gusev S.D., Nasyrova R.F. Optimization of Epilepsy Pharmacotherapy Based on a Personalized Approach to Drug Safety Assessment. Doctor.Ru. 2018; 9(153): 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18

Бочанова Елена Николаевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: bochanova@list.ru

Гусев Сергей Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: sgd53@yandex.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: nataliashnayder@gmail.com

Противоэпилептическая терапия требует длительного и регулярного приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). Обеспечение ее безопасности является актуальной проблемой современной медицины, поскольку нежелательные побочные реакции (НПР) могут оказаться весомее любых положительных эффектов терапии, связанных с редукцией припадков [1]. НПР могут снижать качество жизни, вызывать серьезные социальные (распад семьи и др.) и медицинские (депрессию, нервную анорексию и др.) проблемы и приводить к росту финансовых затрат, связанному с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других лекарственных препаратов или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и для коррекции НПР. На метаболизм ПЭП может влиять полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени [2], но персонализированный подход к профилактике НПР у пациентов, страдающих эпилепсией, с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей внедрен лишь в отдельных регионах РФ [3, 4].

Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные более полвека широко используются в качестве ПЭП в связи с широтой терапевтического действия, отсутствием индуцирующего влияния на активность ферментов печени, возможностью применения у детей и взрослых. Среди ограничений к применению ВК особого внимания требуют женщины детородного возраста в связи с риском развития тератогенного эффекта [5, 6].

Информация о реальной частоте ПЭП-индуцированных НПР важна для оценки соотношения «польза — риск» и принятия решений о тактике дальнейшего применения ПЭП в клинической практике. Исследования по изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, кодирующих изоферменты CYP450 печени, которые участвуют в метаболизме ВК, показали, что основным является изофермент CYP2C9. Частота встречаемости медленных метаболизаторов по CYP2C9 вариабельна и зависит от этнической принадлежности пациентов [7–10].

С учетом многонационального состава населения РФ большое значение имеет изучение региональных особенностей встречаемости ОНП генов, ответственных за метаболизм ПЭП, и их влияния на частоту развития НПР. Эти данные необходимы для разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента, и оптимизации фармакотерапии эпилепсии.

**Цель исследования:** оптимизация фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке риска развития нежелательных побочных реакций препаратов вальпроевой кислоты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели были изучены:

- 1) база данных министерства здравоохранения Красноярского края по лекарственным препаратам, отпущенным за счет средств федерального бюджета больным эпилепсией — жителям Красноярского края, за 2011–2014 гг.;
- 2) база данных государственного предприятия Красноярского края «Губернские аптеки» за 2011 и 2015 гг., содержащая сведения о количестве упаковок и стоимости ПЭП, отпущенных за личные средства пациентов;
- 3) база данных неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники (НЦ УК) Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

за 2010–2016 гг., содержащая сведения о 1169 амбулаторных картах больных эпилепсией.

Кроме того, проанализированы результаты исследования ОНП *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, у пациентов с эпилепсией.

Показатели потребления оценивали по международным непатентованным наименованиям (МНН) тех ПЭП, которые имели АТС-код и показатель DDD, определенный ВОЗ [11].

Количество отпущенных средних суточных доз DDD (DDD<sub>s</sub>) рассчитывали по формуле:

$$DDD_s = \frac{NDDD}{DDD},$$

где: *NDDD* — общее количество препарата, отпущенного за анализируемый период (в граммах);

*DDD* — установленная суточная доза препарата (в граммах).

Для определения показателя «количество DDD/1000 льготополучателей в день» применяли формулу:

$$\frac{DDD_s}{365 \times \text{количество льготополучателей}} \times 1000.$$

Анализ потребления лекарственных препаратов на основе их доли в общем числе установленных суточных доз проводили с использованием методики DU-90% (англ. Drug Utilization 90%). Частотный анализ выполнен как расчет отношения количества пациентов, получивших определенный ПЭП, к общему количеству пациентов (в процентах).

По каждой амбулаторной карте пациентов, наблюдающихся в НЦ УК с диагнозом «эпилепсия» и имеющих зарегистрированные НПР, вызванные приемом ПЭП, анализировались:

- 1) демографические сведения: пол, возраст, место жительства;
  - 2) МНН, торговое наименование и суточная доза ПЭП, прием которого вызвал развитие НПР;
  - 3) наименование НПР и система органов, к которой относятся проявления НПР;
  - 4) степень достоверности причинно-следственной связи между препаратом и НПР по шкале Наранжо [12];
  - 5) тактика врача после выявления НПР (снижение дозы или отмена ПЭП, вызвавшего развитие НПР, назначение дополнительной лекарственной терапии);
  - 6) результат терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ВК в плазме крови;
  - 7) результат молекулярно-генетического тестирования носительства полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*.
- Тип НПР определялся по классификации ВОЗ [13]: тип А — предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственного средства; тип В — лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические реакции; тип С — НПР, возникающие при длительном приеме лекарственного средства, такие как толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость; тип D — отсроченные эффекты, такие как канцерогенные, мутагенные, тератогенные реакции, эмбриотоксическое действие.

ТЛМ ВК в крови проводился на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в лаборатории НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск). Концентрацию ВК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Величина референсного значения этого показателя составляла 50–100 мкг/мл.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО и ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Методом ПЦР в режиме реального времени исследовали следующие ОНП гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1–24.3: распространенный полиморфизм (дикий тип) *CYP2C9\*1*; минорные ОНП (мутантного типа) *CYP2C9\*2* (R144C, с.430С>Т), *CYP2C9\*3* (I359L, с.1075А>С). После этого в зависимости от генотипа уточняли тип метаболизма ВК: *CYP2C9\*1/\*1* — экстенсивный метаболизатор; *CYP2C9\*1/\*2*, *CYP2C9\*1/\*3* — медленный метаболизатор; *CYP2C9\*2/\*2*, *CYP2C9\*3/\*3* и *CYP2C9\*2/\*3* — сверхмедленный метаболизатор. Тип метаболизма определяет скорость биотрансформации ВК в печени: у экстенсивных метаболизаторов этот показатель находится в пределах нормы; у медленных метаболизаторов он снижен на 25–30%, а у сверхмедленных метаболизаторов — на 50% и более.

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002), метод моделирования «дерево решений». В качестве альтернатив выступали традиционный и персонализированный подходы к ведению пациентов с эпилепсией. Доли экстенсивных, медленных и сверхмедленных метаболизаторов соответствовали данным, полученным в собственном исследовании по определению частоты носительства *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* у больных, страдающих эпилепсией, проживающих на территории Красноярского края [14].

Ожидаемая стоимость лечения (затраты) в год в каждой группе была рассчитана по формуле:

$$C1 \times 365 + C2 \times C1 + C3 \times C2 + \Phi + C4 \times C3,$$

- где: C1 — стоимость средней суточной дозы вальпроатов;  
 C2 — стоимость курса лекарственных препаратов для купирования НПР ПЭП;  
 C1 — доля больных с развитием НПР ПЭП;  
 C3 — тариф на проведение ТЛМ;  
 C2 — количество процедур ТЛМ за год;  
 Φ — стоимость фармакогенетического исследования;  
 C4 — тариф на посещение врача-невролога;  
 C3 — количество посещений врача-невролога в год.

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, так как все включенные в исследование пациенты с документированным диагнозом эпилепсии находились под наблюдением в НЦ УК; прямые немедицинские затраты (транспортирование пациента в ЛПУ, спецодежда, питание и др.) считали одинаковыми для обеих групп. Непрямые затраты в данном исследовании не изучались.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica v. 6.1 (StatSoft, США). Для сравнения и оценки выявленных различий использовался непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Различия расценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Расчет отношения шансов (ОШ) проведен по формуле:

$$ОШ = (a/c)/(b/d) = a \times d/b \times c.$$

ОШ > 1 свидетельствовало о прямой связи фактора с вероятностью наступления исхода, ОШ < 1 — об обратной связи.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Анализ потребления противоэпилептических препаратов в Красноярском крае**

Потребление ПЭП в исследуемый период находилось в среднем на уровне 662 DDDs/1000 льготополучателей в день. В 2011 г. этот показатель составлял 675,52 DDDs/1000 льготополучателей в день, в 2012 г. он повысился до 710,27, а в 2013 и 2014 гг. снизился и составил 623,43 и 638,59 DDDs/1000 льготополучателей в день соответственно, т. е. 92% и 94% от уровня потребления 2011 г.

Группу DU-90% в 2011 и в 2012 гг. представляли препараты ВК, бензобарбитала и карбамазепина (КМЗ), а с 2013 г. в число наиболее потребляемых ПЭП вошел также топирамат. Уровень потребления ВК в 2011–2014 гг. был самым высоким и превышал 40% от суммарного потребления ПЭП (рис. 1).

Частота назначения препаратов ВК в Красноярском крае была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше этого показателя по другим ПЭП и составляла 60,85% (табл. 1).

В стоимостном выражении в 2011 г. наибольшие продажи отмечались по препаратам ВК (35,13%), КМЗ (22,05%) и фенобарбитала (13,55%), а в 2015 г. доминировали продажи препаратов прегабалина (40,56%), ВК (21,59%) и КМЗ (8,34%). В натуральном выражении в 2011 г. наибольшие продажи отмечались в отношении КМЗ (32,13%), бензобарбитала (28,20%) и фенобарбитала (17,89%), а в 2015 г. — КМЗ (31,24%), прегабалина (20,86%) и ВК (14,73%).

Таким образом, ВК являлся как лидером потребления, так и лидером продаж ПЭП на территории Красноярского края в анализируемые годы, поэтому поиск технологий применения ВК, обеспечивающих повышение эффективности и безопасности лечения эпилепсии, представляет собой актуальную задачу реальной клинической практики.

**Рис. 1. Структура потребления противоэпилептических препаратов в Красноярском крае (2011–2014 гг.), %**

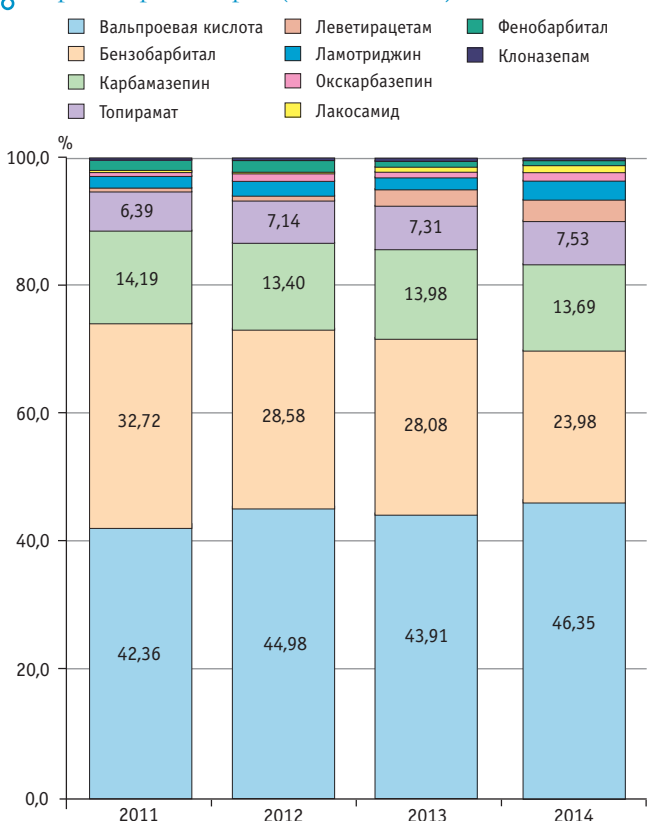


Таблица 1

Частота назначения противоэпилептических препаратов в Красноярском крае

Противоэпилептические препараты	Количество пациентов (n = 2059)		Сравнение с вальпроевой кислотой	
	абс.	%	$\chi^2$	p
Вальпроаты	1253	60,85	–	–
Карбамазепин	521	25,30	214,41	< 0,00001
Топирамат	353	17,14	372,05	< 0,00001
Бензобарбитал	191	9,28	600,16	< 0,00001
Ламотриджин	131	6,36	710,33	< 0,00001
Фенобарбитал	7	0,34	996,99	< 0,00001

Частота и структура вальпроатиндуцированных нежелательных побочных реакций

В зависимости от ПЭП частота развития НПР варьировала от 24,71% до 50,00% (табл. 2). Сравнение частоты развития НПР препаратов ВК и других ПЭП не выявило статистически значимых различий, за исключением более редкой регистрации НПР при применении КМЗ, чем при использовании ВК (25,90% против 40,32%; p < 0,05). При сравнении частоты развития НПР препаратов КМЗ и других ПЭП статистически значимого преимущества последних в части безопасности их применения не обнаружено, а частота топираматиндуцированных НПР была статистически значимо выше (43,64% против 25,90%; p < 0,05).

Из ВК-индуцированных НПР 98,55% (n = 271) относились к типу А, 1,09% (n = 3) — к типу В. В одном случае (0,36%) была зарегистрирована НПР типа D — врожденный порок развития у ребенка, рожденного матерью, принимавшей ВК во время беременности. Причинно-следственная связь между приемом ВК и развитием НПР оценивалась как «вероятная» (208/275; 75,64%), «возможная» (52/275; 18,91%), «определенная» (15/275; 5,45%). Наибольшая частота развития выявлена для НПР со стороны желудочно-кишечного тракта — 15,25%: обнаружены гастро-/гепатопатия (68/682; 9,97%), диспепсия (15/682; 2,20%), повышение аппетита (21/682; 3,08%). НПР со стороны ЦНС отмечены у 15,10% пациентов, их структуру составили: энцефалопатия (36/682; 5,28%), аггравация приступов (35/682; 5,13%), когнитивные нарушения (22/682; 3,23%), сонливость (10/682; 1,47%), тремор кистей рук (51/682; 7,48%), НПР со стороны психоэмоциональной сферы — раздражительность, агрессия (12/682; 1,76%) и эмоциональные расстройства, депрессия (9/682; 1,32%).

Сравнительный анализ безопасности лечения препаратами вальпроевой кислоты, назначенными на основе персонализированного подхода и по стандартной схеме

Проведен анализ безопасности лечения в случайной выборке из 263 пациентов, страдающих эпилепсией и получающих ВК в виде монотерапии или в составе комбинированного медикаментозного лечения в дозе не более 1250 мг/сут. Пациенты были распределены на основную и контрольную группы без статистически значимых межгрупповых различий (p > 0,05). Контрольную группу составили 96 пациентов, которым препараты ВК назначались по стандартной схеме — без проведения ТЛМ и фармакогенетического тестирования; все они имели ВК-индуцированные НПР, коррекция дозы ВК выполнялась эмпирически. В основную группу вошли 167 пациентов. Участникам этой группы были проведены определение носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, ТЛМ ВК, оценка НПР. В зависимости от наличия или отсутствия НПР основную группу разделили на две подгруппы: в первой подгруппе (n = 99; 59,3%) были выявлены НПР на фоне приема ВК; во второй (n = 68; 40,7%) НПР не регистрировались. В обеих подгруппах в случае развития НПР, обнаружения токсических концентраций ВК в крови проводили снижение дозы ВК, скорость ее титрования зависела от выявленных ОНП гена *CYP2C9*.

Установлено, что среди 99 пациентов основной группы с ВК-индуцированными НПР (подгруппа 1) медленные метаболиты встречаются статистически значимо чаще, чем экстенсивные (62,63% и 37,37% соответственно; p < 0,05), и количество пациентов с токсическими концентрациями ВК в крови выше количества пациентов с концентрациями ВК в рамках терапевтического коридора (64,65% и 35,35%; p < 0,05). У больных без НПР (подгруппа 2) токсические концентрации ВК в крови регистрировались статистически значимо реже, чем у пациентов с НПР (23,53% и 64,65% соответственно; p < 0,05). Частота встречаемости медленных метаболитов во второй подгруппе составила 32,35% против 62,63% в первой подгруппе (p < 0,05). Расчет ОШ продемонстрировал, что как наличие токсической концентрации ВК в крови пациента, так и отнесение пациента к группе медленных метаболитов по носительству *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* имеет прямую ассоциативную связь с вероятностью развития НПР: ОШ = 5,94 и 4,27 соответственно.

Частота проведения ТЛМ зависела от типа метаболизма: в группе экстенсивных метаболитов (*CYP2C9\*1/\*1*) ТЛМ ВК проводился 2 раза в год, в группе медленных метаболитов (*CYP2C9\*1/\*2* или *CYP2C9\*1/\*3*) — 4 раза в год, в группе сверхмедленных метаболитов (*CYP2C9\*2/\*2*,

Таблица 2

Частота регистрации нежелательных побочных реакций противоэпилептических препаратов

Противоэпилептические препараты	Всего, чел.	Нежелательные побочные реакции		Сравнение с вальпроевой кислотой		Сравнение с карбамазепином	
		абс.	%	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
Вальпроаты	682	275	40,32	–	–	–	–
Карбамазепин	251	65	25,90	8,09	0,0044	–	–
Топирамат	165	72	43,64	0,25	0,6177	6,99	0,0082
Окскарбазепин	108	30	27,78	2,94	0,0865	0,08	0,7781
Леветирацетам	149	55	36,91	0,26	0,6099	2,85	0,0912
Ламотриджин	85	21	24,71	3,78	0,0518	0,03	0,8668
Лакосамид	16	8	50,00	0,24	0,6234	2,16	0,1421

СYP2C9\*3/\*3, СYP2C9\*2/\*3) — 6 раз в год. На основании полученных результатов выполняли коррекцию суточной дозы ВК: сокращение при развитии токсических концентраций, снижение темпа наращивания у медленных метаболизаторов. Подбор доз ВК на основании данных ТЛМ привел к тому, что у экстенсивных метаболизаторов средняя доза ВК составила  $1250 \pm 105$  мг/сут., у медленных метаболизаторов —  $900 \pm 84$  мг/сут., у сверхмедленных метаболизаторов —  $600 \pm 55$  мг/сут. В контрольной группе все пациенты получали ВК в среднем в дозе  $1250 \pm 124$  мг/сут.

Оценка частоты регистрации НПР у пациентов основной группы (персонализированный подбор дозы) показала, что доля пациентов с НПР сократилась с 59,28% (99/167) до 10,78% (18/167). Это статистически значимо ниже ( $\chi^2 = 16,78$ ;  $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе, где при эмпирической тактике дозирования ВК доля пациентов с НПР снизилась со 100% (96/96) до 37,50% (36/96).

Полученные данные о более высокой безопасности тактики ведения пациентов с эпилепсией, основанной на результатах фармакогенетического тестирования и ТЛМ, явились основанием для разработки в НЦ УК алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК.

**Фармакоэкономическая оценка алгоритма назначения препаратов вальпроевой кислоты на основе персонализированного подхода в сравнении с традиционным ведением**

Фармакоэкономическая оценка тактики ведения пациентов с учетом данных фармакогенетического тестирования выполнена методом построения модели «дерево решений» (рис. 2). Расходы, связанные с оказанием медицинской помощи, учтывавшиеся при расчете прямых медицинских затрат, представ-

лены в таблице 3. Затраты на приобретение ВК для проведения лечения в течение одного года и стоимость дополнительной терапии, назначенной в связи с развитием НПР на фоне основной противоэпилептической терапии, оценивали на основании данных интернет-ресурса «Фарминдекс.рф» [15]. Тарифы на одно посещение врача-невролога, на определение

Рис. 3. Дерево решений для фармакоэкономической оценки персонализированного и традиционного ведения пациентов с эпилепсией в Красноярском крае.

Примечание. НПР — нежелательные побочные реакции

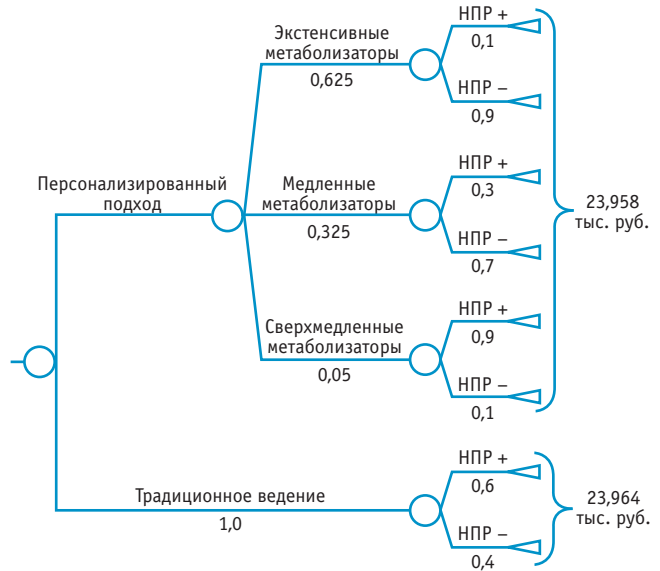


Таблица 3

**Прямые медицинские затраты при персонализированном и традиционном ведении больных эпилепсией**

Показатели	Персонализированный подход			Традиционное ведение
	экстенсивные метаболизаторы СYP2C9*1/*1	медленные метаболизаторы СYP2C9*1/*2, СYP2C9*1/*3	сверхмедленные метаболизаторы СYP2C9*2/*2, СYP2C9*3/*3, СYP2C9*2/*3	
Количество фармакогенетических исследований	1	1	1	0
Тариф на фармакогенетическое исследование, руб.	1120	1120	1120	0
Количество процедур терапевтического лекарственного мониторинга	2	4	6	0
Тариф на терапевтический лекарственный мониторинг, руб.	600	600	600	0
Количество приемов врача-невролога	3	5	7	3
Тариф на прием врача-невролога, руб.	1200	1200	1200	1200
Средняя суточная доза вальпроатов, мг	1250	900	600	1250
Стоимость лечения вальпроатами, руб.	17 641,67	12 702,0	8468,0	17 641,67
Доля больных, имеющих нежелательные побочные реакции	0,1	0,3	0,9	0,6
Стоимость дополнительной терапии при развитии нежелательных побочных реакций, руб.	4537,24	4537,24	4537,24	4537,24
Сумма затрат на одного пациента, руб.	24 015,39	25 583,17	25 671,52	23 964,01
Доля типов метаболизаторов	0,625	0,325	0,05	1
<b>Моделирование затрат в группе, руб.</b>	<b>23 957,73</b>			<b>23 964,01</b>

концентрации ВК в плазме крови и носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* были взяты из прайса ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого на 2017 г. Как отмечено ранее, прямые немедицинские затраты не анализировались и считались одинаковыми для обеих групп.

Обнаружено, что уровень прямых медицинских затрат в случае персонализированного подхода не выше аналогичного показателя при традиционном ведении и даже несколько ниже его (см. табл. 3): прямые затраты в основной группе составили 99,97% от таковых в группе контроля. Персонализированный подход к назначению ВК статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижает риск развития НПР со стороны различных органов и систем у всех пациентов, в том числе у больных с неблагоприятным фармакогенетическим профилем (медленных метаболизаторов), что показано в предыдущем разделе. А это, в свою очередь, является важным фактором повышения безопасности фармакотерапии эпилепсии.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые проведена клинико-экономическая оценка персонализированного и традиционного подхода к лечению эпилепсии у больных, проживающих на территории Красноярского края. При помощи методов математического моделирования рассчитана суммарная стоимость прямых медицинских затрат при традиционном ведении больных и при персонализированном ведении с учетом таких показателей, как фармакогенетический профиль пациента по результатам определения носительства полиморфных аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* и частота развития НПР. В результате анализа выявлено, что внедрение персонализированного подхода к терапии эпилепсии фармакоэкономически обоснованно, так как не приводит к увеличению прямых затрат.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: ГРАНАТ; 2016. 232 с. [Pylyayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Pobochnye efekty antiepilepticheskoy terapii. M.: GRANAT; 2016. 232 s. (in Russian)]
2. Липатова Л.В. Вопросы эффективности и безопасности при лечении эпилепсии у больных пожилого возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5(2): 58–61. [Lipatova L.V. Voprosy effektivnosti i bezopasnosti pri lechenii epilepsii u bol'nykh pozhilogo vozrasta. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2013; 5(2): 58–61. (in Russian)]
3. Гузева В.И., Имянитов Е.Н. Клиническое значение исследования генов детоксикации системы R450 *CYP2C9* и *CYP2C19* у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5(3): 17–23. [Guzeva V.I., Imyanitov E.N. Klinicheskoe znachenie issledovaniya genov detoksikatsii sistemy R450 SUR2S9 i SUR2S19 u detei s epilepsiei. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2013; 5(3): 17–23. (in Russian)]
4. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 94–9. [Shneider N.A., Dmitrenko D.V. Khronicheskaya intoksikatsiya val'proevoi kislotoi v epileptologii: diagnostika i lechenie. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2016; 8(2): 94–9. (in Russian)]
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. Медицина; 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei. M. Meditsina; 2010. 720 s. (in Russian)]
6. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Эпилепсия и беременность: монография. М.: Медицина; 2014. 42 с. [Dmitrenko D.V., Shneider N.A., Egorova A.T. Epilepsiya i beremennost': monografiya. M.: Medika; 2014. 42 s. (in Russian)]
7. Chaudhary N., Kabra M., Gulati S., Gupta Y.K., Pandey R.M., Bhatia B.D. Frequencies of *CYP2C9* polymorphisms in North Indian population and their association with drug levels in children on phenytoin monotherapy. BMC Pediatr. 2016; 16: 66. DOI: 10.1186/s12887-016-0603-0
8. Докукина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Хлебкоказов Ф.П. и др. Возможности оптимизации терапии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие на рынках России и мира появились новые противоэпилептические препараты (ПЭП), позиционируемые производителями как более эффективные и безопасные по сравнению со «старыми» препаратами. «Точечный» механизм действия этих ПЭП действительно предполагает отсутствие нежелательных побочных реакций (НПР) со стороны различных органов и систем, которые характерны для «старых» ПЭП. Но вопрос об их безопасности остается открытым и требует дальнейшего изучения, так как реальную частоту проявления ряда НПР можно оценить только на фоне длительного применения в клинической практике [13]. Проведенный нами анализ частоты развития НПР свидетельствует о сравнимом профиле безопасности препаратов вальпроевой кислоты (ВК) и более новых ПЭП.

При изучении потребления ПЭП в Красноярском крае подтверждено наиболее широкое применение препаратов ВК. Терапия ВК более управляема, так как в настоящее время в широкой клинической практике возможно проведение терапевтического лекарственного мониторинга. При этом доказана зависимость уровня ВК в крови и частоты развития НПР от носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C9*. Сравнительный анализ безопасности лечения препаратами ВК, назначенными на основе стандартной схемы и персонализированного подхода, показал преимущества последнего.

Наше исследование дополняет ранее выполненные работы и позволяет модифицировать тактику фармакотерапии эпилепсии препаратами ВК для существенного повышения безопасности противоэпилептической терапии в рамках деятельности как специализированного противоэпилептического центра, так и многопрофильных стационаров и поликлиник.

- противоэпилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7(4): 22–8. [Dokukina T.V., Makhrov M.V., Gaidukovich I.V., Gilep A.A., Golubeva T.S., Khlebkozov F.P. i dr. Vozmozhnosti optimizatsii terapii protivoepilepticheskimi sredstvami s ispol'zovaniem farmakogeneticheskikh biomarkerov. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2015; 7(4): 22–8. (in Russian)]
9. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 248 с. [Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media; 2007. 248 s. (in Russian)]
  10. Каримов Х.Я., Азимова С.Б., Бобоев К.Т. Анализ генотипических вариантов полиморфизма гена *CYP2C9* в узбекской популяции. Междунар. мед. журн. 2012; 4: 106–9. [Karimov Kh.Ya., Azimova S.B., Boboev K.T. Analiz genotipicheskikh variantov polimorfizma gena CYP2C9 v uzbekskoi populyatsii. Mezhdunar. med. zhurn. 2012; 4: 106–9. (in Russian)]
  11. ATC/DDD Index 2018. URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения — 01.10.2018).
  12. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30(2): 239–5.
  13. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: МИА; 2008. 656 с. [Zborovskii A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Yu.B. Neblagopriyatnye pobochnye efekty lekarstvennykh sredstv. M.: MIA; 2008. 656 s. (in Russian)]
  14. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Попова Т.Е., Шаравии Л.К., Говорина Ю.Б. и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири. Соврем. проблемы науки и образования. 2015; 6: 1–6. [Dmitrenko D.V., Shneider N.A., Nikolaeva T.Ya., Popova T.E., Sharavii L.K., Govorina Yu.B. i dr. Etnicheskie aspekty nositel'stva polimorfizmov gena CYP2C9 u detei i podrostkov s epilepsiei v Vostochnoi i Severo-Vostochnoi Sibiri. Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 1–6. (in Russian)]
  15. Фарминдекс.рф. Российский фармацевтический портал. URL: <https://www.pharmindex.ru> (дата обращения — 01.10.2017). D