

*На правах рукописи*

**БОЧАНОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ  
НА ОСНОВЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА  
К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

Москва 2018

Работа выполнена на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Зырянов Сергей Кенсаринович**

доктор медицинских наук, профессор

**Шнайдер Наталья Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

**Хохлов Александр Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журавлева Марина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико–стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ

**Власов Павел Николаевич**

**Ведущая организация:** ФГБ ОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» апреля 2017 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»).

С диссертацией можно ознакомиться в УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.18  
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г. К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблема безопасности противоэпилептической терапии в связи с длительностью лечения и необходимостью регулярного приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) является чрезвычайно значимой [Одинцова Г.В. и соавт., 2012; Chateauvieux S. et al., 2010]. Нежелательные реакции (НР) могут перевешивать любой положительный эффект терапии, связанный с редукцией припадков [Воронкова К.В. и соавт., 2010; Kale R., 2002]. НР могут снижать качество жизни пациента, а иногда и вызывать серьезные социальные (например, распад семьи) и новые медицинские (депрессию, нервную анорексию и др.) проблемы и, соответственно, приводить к дополнительным финансовым затратам, связанным с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других лекарственных препаратов (ЛП) или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и коррекции НР [Абаимов Д.А. и соавт., 2013]. На метаболизм ПЭП может влиять полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* изоферментов цитохрома P450 печени [Кукес В.Г. и соавт., 2008]. Однако персонализированный подход к профилактике НР у пациентов, страдающих эпилепсией, с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей, внедрен лишь в отдельных регионах Российской Федерации (РФ) [Гузева В.И. и соавт., 2013; Шнайдер Н.А. и соавт., 2016].

Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные широко используются в качестве противоэпилептического средства более полувека [Chateauvieux S. et al., 2010]. Преимуществом ВК является широта терапевтического действия, отсутствие индуцирующего действия на активность ферментов печени, возможность применения у пациентов различных возрастных категорий. Среди ограничений к применению ВК особого внимания требуют женщины детородного возраста в связи с риском развития тератогенного эффекта.

[Карлов В.А., 2010]. Информация о реальной частоте развития НР ПЭП необходима для оценки соотношения «польза – риск» и принятия решений о тактике дальнейшего применения ПЭП в клинической практике. Исследования по изучению роли полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты CYP 450 печени, участвующих в метаболизме ВК показали, что основным является изофермент CYP2C9 [Kiang T.K. et al., 2006]. Частота встречаемости медленных метаболизаторов по CYP2C9 вариабельна и зависит от этнической принадлежности пациента [Дмитренко Д.В. и соавт., 2015; Сычев Д.А. и соавт., 2007; Shnayder N. et al., 2014].

С учетом многонационального состава населения Красноярского края, необходимо изучение региональных особенностей встречаемости полиморфных аллельных вариантов генов, ответственных за метаболизм ПЭП, их влияния на частоту развития НР для разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента и оптимизации подходов фармакотерапии эпилепсии.

### **Цель исследования**

Оптимизация фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке нежелательных реакций на противоэпилептические лекарственные препараты различных поколений.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру потребления и частоту назначения противоэпилептических препаратов пациентам, страдающим эпилепсией, в Красноярском крае.
2. Изучить знания врачей – неврологов Красноярского края о системе фармаконадзора.
3. Изучить частоту возникновения и структуру нежелательных реакций противоэпилептических препаратов различных поколений, в том

числе в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP2C9*, по данным Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (далее – НЦ УК).

4. Изучить частоту носительства ОНП гена *CYP2C9* у пациентов, страдающих эпилепсией, в разных этнических группах в Восточной и Северо-Восточной Сибири.

5. Изучить зависимость частоты развития нежелательных реакций и токсического уровня вальпроевой кислоты в крови (более 100 мкг/мл) от наличия носительства ОНП гена *CYP2C9*.

6. Сравнить безопасность противоэпилептической терапии на примере препаратов вальпроевой кислоты, назначаемых по стандартной схеме и на основе персонализированного подхода.

7. Разработать и внедрить в практическое здравоохранение Красноярского края алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией в зависимости от типа носительства ОНП гена *CYP2C9*, провести его фармакоэкономическую оценку.

### **Научная новизна**

Впервые на основе количественной оценки потребления ПЭП с использованием методологии АТС/ДДД (Anatomical Therapeutic Chemical classification /Defined Daily Dose), установлено преимущественное потребление препаратов вальпроевой кислоты на уровне региона.

Впервые изучены знания врачей Красноярского края в области фармаконадзора и их отношение к проблеме регистрации НР.

Впервые в Красноярском крае изучена частота встречаемости и установлена структура НР ПЭП различных поколений, возрастные и гендерные аспекты безопасности противоэпилептической терапии. Установлена связь риска развития НР и гетеро и гомозиготного носительства

полиморфизмов *CYP2C9*\*2 и/или *CYP2C9*\*3 гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени и кумуляции вальпроевой кислоты в крови более 100 мкг/мл у пациентов, принимающих вальпроаты.

Впервые изучено носительство ОНП гена *CYP2C9* у пациентов, страдающих эпилепсией, в этнических группах русских, якутов и тувинцев, проживающих в Восточной и Северо-Восточной Сибири.

Впервые разработан и внедрен в практическое здравоохранения Красноярского края алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, проведена сравнительная оценка безопасности применения вальпроатов, назначенных традиционным и персонализированным способом.

Установлено, что внедрение в Красноярском крае алгоритма персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, на основании результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты, фармакоэкономически обоснованно.

### **Практическая значимость**

Полученные данные о структуре НР ПЭП и их связи с носительством полиморфных аллельных вариантов изофермента 2C9 цитохрома P450 печени у больных, страдающих эпилепсией, послужили основой для разработки рекомендаций по персонализированному подходу к оценке безопасности и эффективности ПЭП. С использованием фармакогенетических технологий и терапевтического лекарственного мониторинга реализован алгоритм индивидуального подбора дозы ПЭП (на примере препаратов вальпроевой кислоты) и профилактики НР, включая ПЭП-индуцированную энцефалопатию и аггравацию припадков. Персонализированный подход к применению препаратов вальпроевой кислоты на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* позволяет повысить безопасность проводимой

терапии за счет снижения частоты развития НР более чем в 5 раз. С целью коррекции НР предложено назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты.

Доказано, что внедрение технологий лечения эпилепсии, повышающих безопасность применения ПЭП, не требует дополнительных затрат.

Выявление более высокой частоты носительства ОНП гена *CYP2C9* у русских пациентов, страдающих эпилепсией, проживающих на территории Красноярского края, по сравнению с якутами и тувинцами, служит обоснованием широкого внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику неврологов – эпилептологов Красноярского края, население которого, по данным переписи населения 2010 года, состоит из лиц русской национальности на 88,07 %.

Полученные данные о низкой информированности врачей – неврологов, как и врачей других специальностей, Красноярского края по вопросам фармаконадзора послужили основой для разработки рекомендаций по порядку оформления и регистрации нежелательных побочных реакций противосудорожных препаратов.

Впервые в Красноярском крае был организован консультативный прием врача – клинического фармаколога на базе НИЦ УК для больных эпилепсией, с разработкой фармакогенетического паспорта больного эпилепсией и карты межлекарственного взаимодействия на основании индивидуального фармакогенетического профиля пациента с дальнейшей их передачей в медицинские организации по месту жительства или прикрепления пациентов. Практическая ценность работы подтверждена разработкой и внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение на городском, краевом и межрегиональном уровнях (Красноярский край, Санкт – Петербург, Самарская область, Забайкальский край, Иркутская область).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота НР на фоне ПЭП III поколения не уступает таковой на фоне приема ПЭП II поколения, при этом структура НР различна: НР ПЭП III поколения имеют более высокую частоту развития НР со стороны ЦНС, включая утяжеление течения эпилепсии.

2. Отношения шансов кумуляции вальпроевой кислоты с достижением токсической концентрации в крови и развитием нежелательных побочных реакций у медленных метаболизаторов (носителей полиморфизма *CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3*) гена, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени составляет 5,94 и 4,27 соответственно.

3. Персонализированный подход к обеспечению безопасности применения препаратов вальпроевой кислоты на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* позволяет снизить частоту НР у пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты с 59,28 % до 10,78 %.

4. Внедрение персонализированного подхода к назначению препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, в Красноярском крае, не приводит к увеличению прямых затрат.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования используются в практической работе Неврологического центра эпилептологической, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ, ГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середина, ФГБУ «Санкт – Петербургский научно – исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», в лекционном курсе и практических занятиях со студентами и курсантами кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и кафедры фармакологии с курсами



клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедры клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 10 апреля 2017 г., протокол № 0300 – 21/7.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 32 печатных работы, в том числе 13 – в журналах, рецензируемых ВАК. В международных англоязычных журналах – 7, в том числе 2 – в изданиях, цитируемых в Web of Science, 1 глава в монографии, изданной центральным издательством (г. Москва). Подготовлены и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Порядок оформления и регистрации нежелательных побочных реакций противоэпилептических препаратов» и учебное пособие «Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты».

Результаты работы доложены на:

- Международном конгрессе по нейронаукам (International Congress on Neuroscience) (Красноярск, 2014);
- V юбилейном балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2015);

- Межрегиональной научно-практической конференции "Современные вопросы организации специализированной медицинской помощи детям и взрослым с эпилепсией" (Красноярск, 2015 г.);
- 12 Европейском конгрессе по эпилептологии (12th European Congress on Epileptology Prague) (Прага, Чехия, 2016);
- X Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 2016);
- VI Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2016);
- V Сибирском конгрессе "Человек и лекарство" (Красноярск, 2016 г.);
- Межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы эпилептологии" (Красноярск, 2016 г.);
- 32 международный конгресс по эпилепсии (32nd International Epilepsy Congress. Barcelona) (Барселона, Испания, 2017);
- заседаниях Красноярского общества клинических фармакологов в 2014–2017 гг.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, анализ базы данных отпущенных лекарственных препаратов Министерства здравоохранения Красноярского края и ГПКК «Губернские аптеки», анкетирование врачей, анализ медицинской документации пациентов, страдающих эпилепсией и стоящих на учете в неврологическом центре Университетской клиники КрасГМУ, проведен статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и опубликованы результаты работы в научных изданиях, осуществлено их внедрение в практику здравоохранения и в учебный процесс медицинских вузов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 4, 14, 17, 18 паспорта специальности «фармакология, клиническая фармакология».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 255 отечественных и зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками.

### **База проведения исследования**

Исследование проведено на базе кафедры общей и клинической фармакологии (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. С.К. Зырянов) медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (директор А.Ю. Абрамов), на базе кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последиplomного образования (заведующая кафедрой – к.м.н., доцент О.Ф. Веселова) и кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последиplomного образования (заведующая кафедрой – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер) — Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (НЦ УК) (главный врач – к.м.н. Е.Ю. Чешейко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов).

Работа проведена в рамках комплексных исследований по теме № 210 - 16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и

вегетативной) и превентивная медицина» (номер госрегистрации в ЕГИСУ НИОКТР 0120.0807480).

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для достижения цели и решения поставленных задач были изучены:

- база данных Министерства здравоохранения Красноярского края отпущенных лекарственных препаратов за счет средств федерального бюджета пациентам - жителям Красноярского края, страдающим эпилепсией, за 2011–2014 годы. Выборка осуществлялась по коду заболевания по Международной классификации болезней (МКБ X пересмотра, 1995 г.) G40.
- база данных государственного предприятия Красноярского края «Губернские аптеки» за 2011 и 2015 г.г., содержащая сведения о количестве упаковок и стоимости ПЭП, отпущенных за личные средства пациентов.
- база НЦ УК за 2010–2016 гг., содержащий сведения о 1169 пациентах, страдающих эпилепсией.
- 359 амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в НЦ УК с диагнозом «эпилепсия», принимающих противоэпилептические препараты;
- результаты анкетирования 312 респондентов – врачей различных специальностей, в том числе 54 неврологов, по вопросам информированности медицинских специалистов о системе фармаконадзора.
- результаты исследования ОНП гена CYP2C9 (CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) у 326 пациентов с эпилепсией, в том числе 167 образцов для исследования ассоциации НР с носительством полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 среди пациентов, наблюдающихся в неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники; 159 образцов для исследования частоты носительства в различных этнических группах (русские, якуты, тувинцы).

Показатели потребления оценивали по международным непатентованным наименованиям (МНН) тех ПЭП, которые имели АТС-код и показатель DDD, определённый ВОЗ (АТС/DDD Index; URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).

Количество отпущенных DDD (DDD<sub>s</sub>) рассчитывали по формуле

$$DDD_s = \frac{NDDD}{DDD \text{ препарата}}$$

Показатель «количество DDD/1000 льготополучателей в день» рассчитывали по формуле:

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

Анализ потребления ЛП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз проводили с использованием методики «DU-90 %» (Drug Utilization 90 %).

Частотный анализ проведен как расчет отношения количества пациентов, получивших определенный ПЭП, к общему количеству пациентов, в процентах.

Сведения, вносимые по каждой амбулаторной карте пациентов, наблюдающихся в НЦ УК с диагнозом «эпилепсия» и имеющих зарегистрированные НР, вызванные приемом ПЭП:

1. № амбулаторной карты;
2. демографические сведения: пол, возраст, место жительства;
3. МНН, торговое наименование и суточная доза ПЭП, прием которого вызвал развитие НР;
4. наименование НР и система органов, к которой относятся проявления НР ПЭП;
6. оценка причинно-следственной связи между препаратом и НР по шкале Наранжо (Naranjo, 1981);

7. тактика врача после выявления НР: снижение дозы или отмена ПЭП, вызвавшего развитие НР, назначение дополнительной лекарственной терапии;
8. результат терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты в плазме крови;
9. результат молекулярно-генетического тестирования носительства полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) вальпроевой кислоты в плазме крови проводился на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) КрасГМУ, в лаборатории ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (Красноярск), лаборатории «Инвитро» (Красноярск). Концентрацию вальпроевой кислоты определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Величина референсного значения уровня вальпроевой кислоты в крови составляла 50 – 100 мкг/мл.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н., проф. Н. А. Шнайдер) и ЦНИЛ. Проводилось исследование полиморфизмов гена *CYP2C9*, локализованного на хромосоме 10q24.1–24.3 и кодирующего изофермент 2 C9 цитохрома P450 печени, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени:

- распространенный полиморфизм (дикий тип) *CYP2C9\*1*,
- минорные полиморфизмы (мутантного типа) *CYP2C9\*2* (R144C, с.430 С > Т – замена цитозина на тимин в положении 430); *CYP2C9\*3* (I359L, с.1075 А > С – замена аденина на цитозин в положении 1075).

По результатам молекулярно-генетического исследования уточнялся тип метаболизма ПЭП с печеночным или преимущественно печеночным

путем метаболизма:  $CYP2C9*1/*1$  – экстенсивный метаболизатор; гетерозиготные генотипы  $CYP2C9*1/*2$ ,  $CYP2C9*1/*3$  – медленный метаболизатор, гомозиготные генотипы  $CYP2C9*2/*2$ ,  $CYP2C9*3/*3$  и компаунд – гетерозиготный генотип  $CYP2C9*2/*3$  – сверхмедленный метаболизатор.

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» (ОСТ 91500.14.0001 – 2002), метод моделирования «древо решений». В качестве альтернатив выступили традиционный и персонализированный подход к ведению пациентов с эпилепсией. Расчет проведен для каждой этнической группы: русские, тувинцы, якуты. Доля экстенсивных, медленных и сверхмедленных метаболизаторов в каждой этнической группе соответствует данным, полученным в собственном исследовании по определению частоты носительства ОНП  $CYP2C9*2$  и  $CYP2C9*3$  у русских пациентов, тувинцев и якутов, страдающих эпилепсией, проживающих на территории Восточной и Северо-Восточной Сибири.

Ожидаемая стоимость (затраты) лечения была рассчитана в каждой группе по формуле:  $C1*365 + C2*Ч1 + C3*Ч2 + \Phi + C4*Ч3$ , где  $C1$  – стоимость средней суточной дозы вальпроатов,  $C2$  – стоимость курса лекарственных препаратов для купирования НР ПЭП,  $Ч1$  – доля больных, имеющих НР ПЭП,  $C3$  – тариф на проведение ТЛМ,  $Ч2$  – количество ТЛМ за год,  $\Phi$  – стоимость фармакогенетического исследования,  $C4$  – тариф на посещение врача – невролога,  $Ч4$  – количество посещений в год.

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, т. к. все включенные в исследование пациенты с документированным диагнозом эпилепсия находились под наблюдением в НЦ УК, а прямые немедицинские затраты (транспортирование пациента в ЛПУ, спецодежда, питание и др.) были приняты как одинаковые для обеих групп. Непрямые затраты в данном исследовании не изучались.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1 (Stat Soft, USA). Для сравнения и оценки выявленных различий использовался непараметрический критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Различия расценивались как статистически достоверные при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Расчет отношения шансов (ОШ) проводился по формуле (В.В. Власов, 2001):  $ОШ = (a/c)/(b/d) = a \cdot d / b \cdot c$

Интерпретация: если ОШ превышает 1, то это означает, что фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. ОШ, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Анализ потребления противозепилептических препаратов в Красноярском крае**

Потребление ПЭП находится, в среднем, на уровне 662 DDDs/1000 льготополучателей в день. В 2011 г. уровень потребления ПЭП находился на уровне 675,52 DDDs/1000 льготополучателей в день. Наибольший уровень потребления составил 710,27 DDDs/1000 льготополучателей в день в 2012 г., уровень потребления ПЭП в 2013 и 2014 годах снизился и составил 623,43 и 638,59 DDDs/1000 льготополучателей в день, то есть 92 % и 94 % от уровня потребления 2011 г.

Показатель DU-90% в 2011 и в 2012 гг. составляли препараты ВК, бензобарбитал и карбамазепин, а с 2013 г. в число наиболее потребляемых препаратов вошел топирамат. Уровень потребления ВК в 2011–2014 гг. был наибольшим и составлял более 40 % от суммарного уровня потребления ПЭП (рис. 1).





Рисунок 1 – Структура потребления ПЭП в Красноярском крае (2011–2014 гг.).

Частота назначения препаратов ВК в Красноярском крае статистически значимо ( $p < 0,05$ ) является наибольшей по сравнению с частотой назначения других ПЭП и составляет 60,85 % (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота назначения ПЭП в Красноярском крае

ПЭП	Количество пациентов (n=2059)		$\chi^2$	p
	Абс	%		
Вальпроаты	1253	60,85		
Карбамазепин	521	25,30	214,41	0,00001
Топирамат	353	17,14	372,05	0,00001
Бензобарбитал	191	9,28	6000,16	0,00001
Ламотриджин	131	6,36	710,33	0,00001
Фенобарбитал	7	0,34	996,99	0,00001

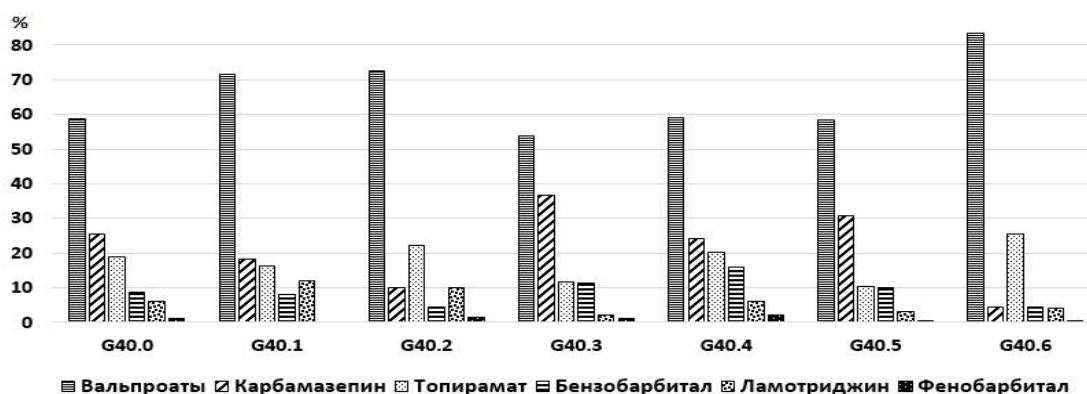


Рисунок 2 – Частотный анализ назначения ПЭП в зависимости от формы эпилепсии

Анализ частоты назначения ПЭП в зависимости от формы эпилепсии (рис. 2) также свидетельствует, что частота назначения ВК была статистически значимо выше частоты назначения других ПЭП ( $p < 0,05$ ). Анализ продаж ПЭП в Красноярском крае показал, что в стоимостном выражении в 2011 г. наибольшие продажи отмечались для препаратов ВК (35,13 %), карбамазепина (22,05 %) и бензобарбитала (13,55 %), а в 2015 г. доминировали продажи препаратов прегабалина (40,56 %), ВК (21,59 %), карбамазепина (8,34 %). В натуральном выражении в 2011 г. наибольшие продажи отмечались для препаратов карбамазепина (32,13 %), бензобарбитала (28,20 %), фенобарбитала (17,89 %), а в 2015 г. – препаратов карбамазепина (31,24 %), прегабалина (20,86 %), ВК (14,73 %).

Таким образом, вальпроаты являются как лидерами потребления, так и лидерами продаж ПЭП на территории Красноярского края за анализируемые годы, поэтому поиск технологий применения вальпроатов, обеспечивающих повышение эффективности и безопасности лечения эпилепсии, является актуальной задачей реальной клинической практики.

## **2. Осведомленность врачей – неврологов Красноярского края о системе фармаконадзора**

Подавляющее большинство проанкетированных специалистов оценивает частоту развития НР как «редко» и «очень редко» (59,6 % и 19,6 %). Среди причин, по которым врачи не сообщают о развитии НР по установленному в РФ регламенту, наиболее частой (в 35,9 % случаев) является «нехватка времени» и (в 23,7 % случаев) «незнание куда и как отправить информацию». Сравнение информированности, оценки частоты встречаемости НР в клинической практике и самой частой причины не сообщения о НР между неврологами, терапевтами, хирургами и врачами клиническими фармакологами не выявило статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ), что подчеркивает общий, междисциплинарный характер проблемы.

## **3. Частота и структура нежелательных реакций противосудорожных препаратов**

В зависимости от ПЭП, частота развития НР варьировала от 24,5 % до 50 % (табл. 2). Сравнение частоты развития НР различных ПЭП с препаратами ВК не выявило статистически значимой разницы, за исключением карбамазепина. При применении карбамазепина частота развития НР статистически значимо меньше по сравнению с вальпроатами: 25,9 % и 40,32 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Сравнение частоты развития НР различных ПЭП с карбамазепином не выявило статистически значимого преимущества безопасности других ПЭП, а частота развития НР топирамата была статистически значимо выше (43,64% и 25,9% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2 – Частота нежелательных реакций противоэпилептических препаратов

ПЭП	Всего, чел.	НР		Сравнение с вальпроатами		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
Оскарбазепин	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

**Вальпроаты.** Частота развития НР составила, в целом, 40,32 %. НР относились к типу А в 98,97 % случаев, к типу В – 1,03 %. В одном случае зарегистрирована НР типа Д – врожденный порок развития у ребенка, рожденного матерью, принимающей ВК во время беременности. Причинно-следственная связь между приемом ВК и развитием НР оценивалась как

«вероятная» (208/275; 75,63%), «возможная» (52/275; 18,92%), «определенная» (15/275; 5,45%).

Наибольшая частота развития выявлена для НР со стороны желудочно-кишечного тракта (рис. 3). Структура НР со стороны ЦНС: энцефалопатии (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 %), НР со стороны психо-эмоциональной сферы – раздражительность, агрессия, непослушание (12/682; 1,76 %) и эмоциональные расстройства, депрессия (9/682; 1,32 %).

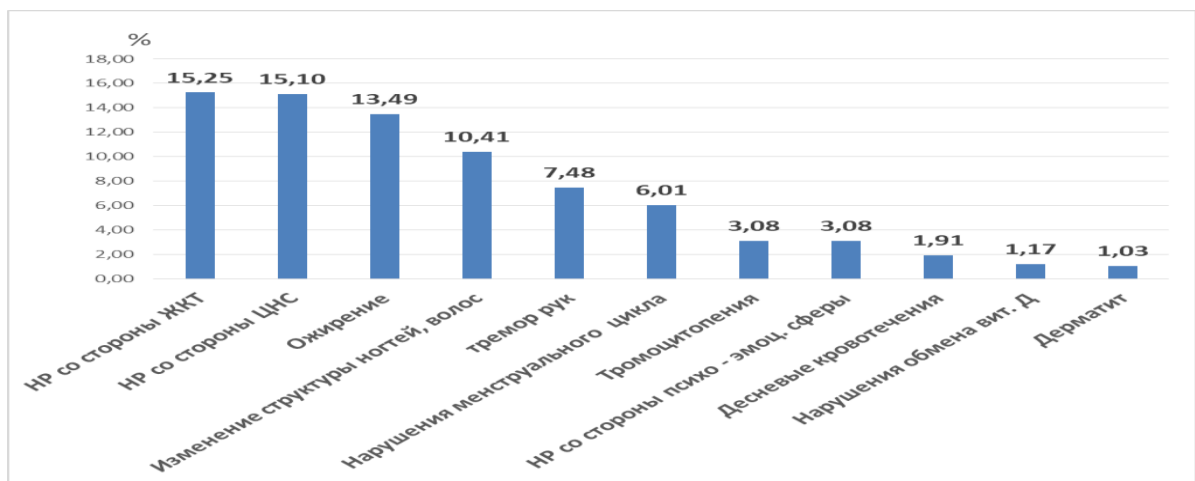


Рисунок 3. Структура и частота развития НР при приеме вальпроатов

**Карбамазепин.** НР зарегистрированы в 25,9 % случаев. НР относились к типу А в 96,41 % случаев, к типу В – 3,59 %. Причинно-следственная связь между приемом карбамазепина и развитием НР оценивалась как «вероятная» (26/65; 40%), «возможная» (342/65; 52,31%), «определенная» (5/65; 7,69%).

С наибольшей частотой зарегистрированы НР со стороны ЦНС (рис. 4).

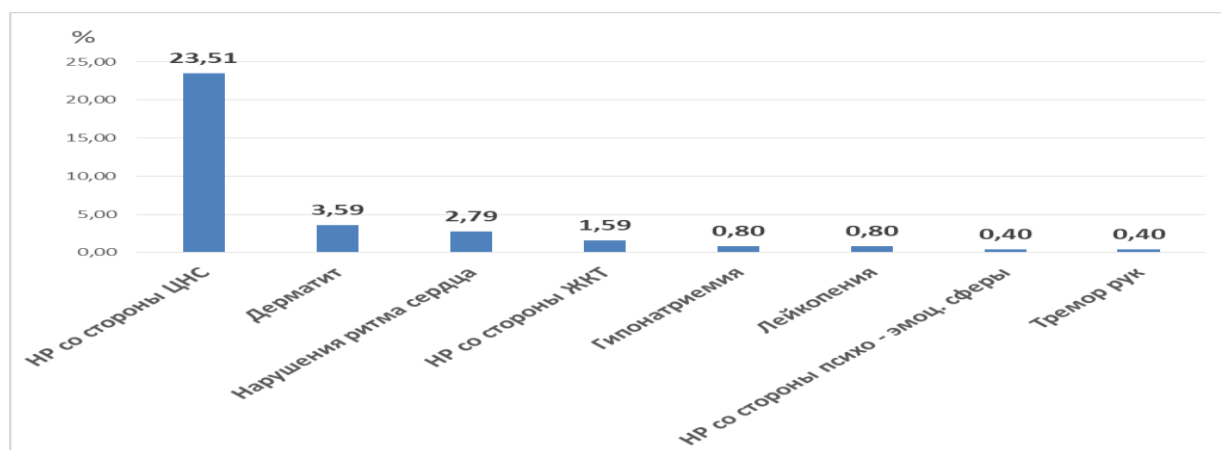


Рисунок 4 – Структура и частота развития НР при приеме карбамазепина

**Окскарбазепин.** Частота развития НР составила 27,78 %. НР относились к типу А в 95,41 % случаев, к типу В – 4,59 %. Причинно-следственная связь между приемом окскарбазепина и развитием НР оценивалась как «вероятная» (29/30; 96,7%), «возможная» (1/30; 3,3%). Статистически значимой разницы между частотой развития НР на фоне приема окскарбазепина и окскарбазепина не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнение частоты развития НР карбамазепина и окскарбазепина

ПЭП	Всего, чел.	НР		$\chi^2$	p
		абс.	%		
Карбамазепин	251	65	25,9	0,08	0,7781
Окскарбазепин	108	30	27,78		

При этом, сравнение структуры НР карбамазепина и окскарбазепина выявило статистически значимое снижение развития атаксии на фоне применения окскарбазепина ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Напротив, частота аггравации эпилептических припадков была статистически значимо выше на фоне применения окскарбазепина ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Сравнение частоты развития НР карбамазепина и окскарбазепина

НР	Карбамазепин (n=251)		Окскарбазепин (n=109)		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Сонливость	13	5,18	4	3,67	0,35	0,5529
Атаксия	12	4,78	0	0,00	5,14	0,0234
Головокружение	10	3,98	2	1,83	1,03	0,3107
Дерматит	9	3,59	5	4,59	0,16	0,6646
Аггравация	7	2,79	9	8,26	4,8	0,0285
Нарушения ритма сердца	7	2,79	5	4,59	0,71	0,3999
Диплопия	7	2,79	1	0,92	1,18	0,2773
Энцефалопатия	3	1,20	0	0,00	1,3	0,2546

**Топирамат.** В целом, частота регистрации НР составляет 43,64%. НР относились к типу А в 98,18% случаев, к типу В – 1,82%. Причинно-следственная связь между приемом топирамата и развитием НР оценивалась как «вероятная» (63/72; 87,5%), «возможная» (9/72; 12,5%). Наиболее часто регистрировались НР со стороны ЦНС (рис. 5): когнитивные нарушения (14/165; 8,48 %), аггравация припадков, энцефалопатия и височный синдром Ландольта зарегистрированы с одинаковой частотой (по 6/165; 3,64 % каждый), головокружение (2/165; 1,21 %). Со стороны психо – эмоциональной сферы НР зарегистрированы у 6,67 % пациентов: эмоциональные расстройства и депрессия (8/165; 4,85 %), раздражительность, агрессия и непослушание (3/165; 1,82 %).

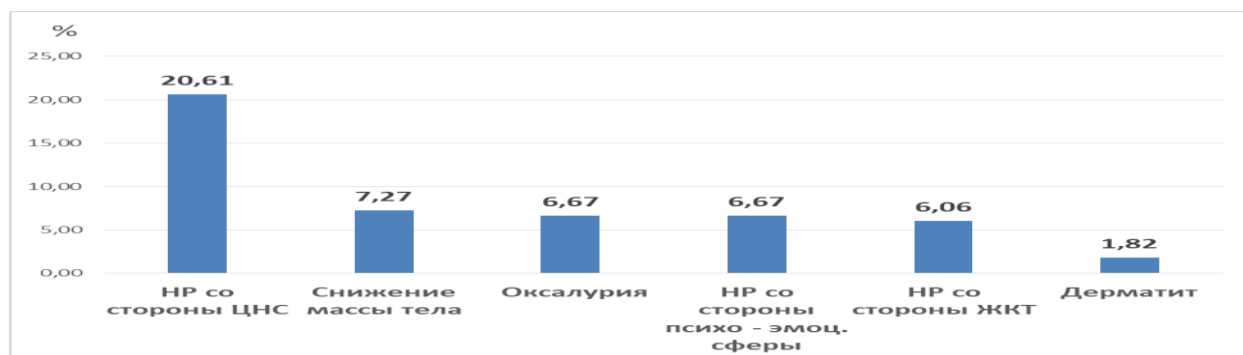


Рисунок 5 – Структура и частота развития НР на фоне приема топирамата

**Леветирацетам.** Частота регистрации НР составила 36,91 %. НР относились к типу А в 100 % случаев. Причинно-следственная связь между приемом леветирацетама и развитием НР оценивалась как «вероятная» (46/55; 83,64%), «возможная» (7/55; 12,73%), «определенная» (2/55; 3,63%). В структуре НР наиболее часто зарегистрированы НР со стороны ЦНС: аггравация припадков эпилепсии (21/149; 14,09 %), гипервозбудимость (11/149; 7,38 %), сонливость (6/149; 4,03 %), зрительные галлюцинации (3/149; 2,01 %), когнитивные нарушения (2/149; 1,34 %). Со стороны психоэмоциональной сферы НР зарегистрированы у 12,75 % пациентов: раздражительность и агрессия (16/149; 10,74 %), эмоциональные расстройства и депрессии (3/149; 2,01 %) (рис. 6).



Рисунок 6 – Частота развития НР на фоне приема леветирацетама

**Ламотриджин.** Анализ сведений о 85 пациентах, получающих ламотриджин показал, что НР зарегистрированы у 21 пациента (24,71 %). НР относились к типу А в 88,24 % случаев, к типу В – 11,76 %. Причинно-следственная связь между приемом ламотриджина и развитием НР оценивалась как «вероятная» (18/21; 85,71%), «возможная» (3/21; 14,29%). В структуре НР наиболее часто зарегистрированы НР со стороны со стороны кожи в виде дерматита (11, 76%) (рис. 7).

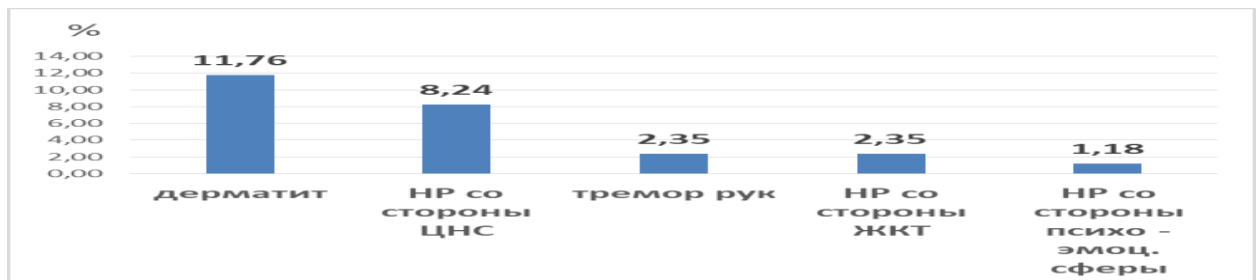


Рисунок 7. Частота развития НР на фоне приема ламотриджина

**Лакосамид.** Количество пациентов, получающих лакосамид, в исследуемой выборке было невелико, всего 16 человек. Из них развитие НР зарегистрировано у 8 пациентов, что составляет 50%. Нарушения ритма сердца в виде синусовой брадиаритмии и аггравация припадков встречались с одинаковой частотой (по 2/16; 12,5 %). Диспепсия, гипонатриемия, гипотония и диплопия зарегистрированы по одному случаю каждый (по 1/16; 6,25 %). Причинно-следственная связь между приемом лакосамида и развитием НР во всех случаях оценивалась как «вероятная» (8/8; 100%).

Оценка влияния ПЭП на различные органы и системы показала, что ожирение и НР со стороны желудочно – кишечного тракта статистически значимо чаще развивались при приеме вальпроатов ( $p < 0,05$ ). Кожная сыпь (НР «дерматит») наиболее часто зарегистрирована при приеме ламотриджина (10/85; 11,76 %) ( $p < 0,05$ ). Когнитивные расстройства статистически значимо чаще регистрировались на фоне приема топирамата (14/165; 8,48%) ( $p < 0,05$ ). Психоэмоциональные нарушения статистически значимо чаще зарегистрированы у пациентов, получающих леветирацетам (30/149; 20,13%) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в структуре вальпроат-индуцированных НР преобладали ожирение, алопеция и желудочно-кишечные расстройства, а в структуре ПЭП при приеме III поколения преобладали когнитивные и психоэмоциональные нарушения (рис.8).



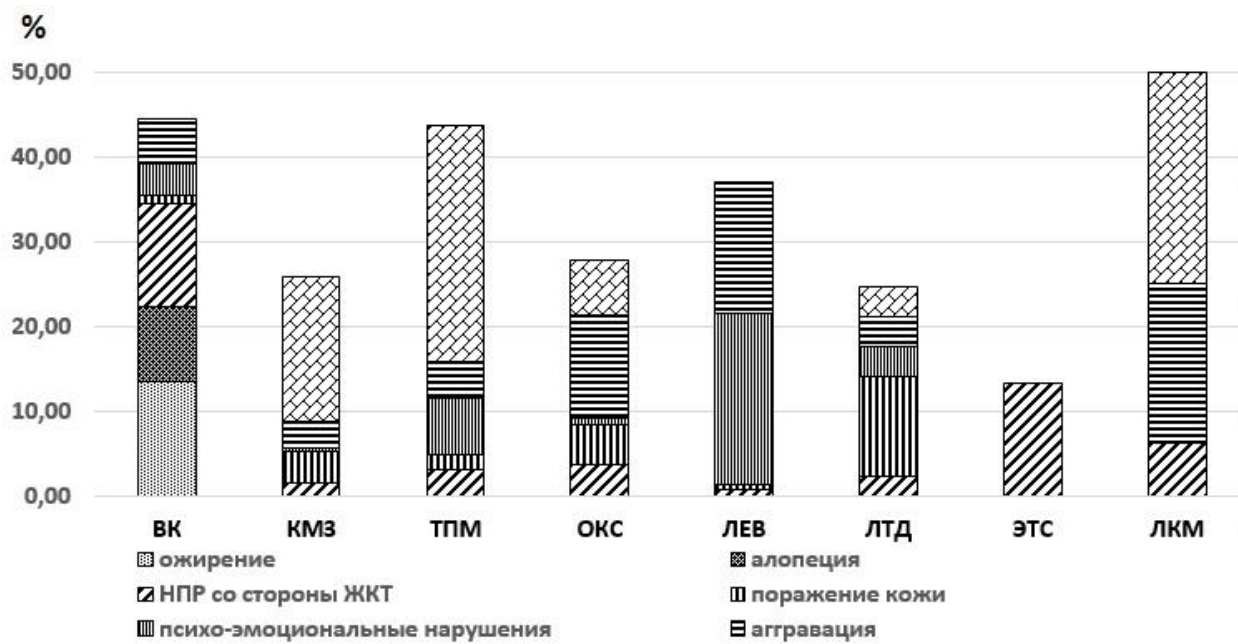


Рисунок 8 – Структура НР ПЭП

Сокращения: ВК – вальпроевая кислота; КМЗ – карбамазепин; ТПМ – топирамат; ОКС – окскарбазепин; ЛЕВ – леветирацетам; ЛТД – ламотриджин; ЭТС – этосуксимид; ЛКМ – лакосамид.

Аггравация эпилептических припадков была зарегистрирована у 93 пациентов, что составило 7,96 % от общего количества проанализированных случаев. При этом у детей аггравация встречалась статистически значимо чаще, чем у взрослых – 13,77 % против 5,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ), что является тревожным с клинической точки зрения явлением. С одной стороны, учащение припадков у детей может приводить к речевому и психомоторному регрессу. С другой стороны, учащение припадков является частой причиной необоснованного назначения дополнительного ПЭП или наращивания дозы ранее принимаемых ПЭП.

На фоне приема ПЭП II поколения частота аггравации была невысокой и статистически значимо не отличалась среди пациентов, принимающих ВК (5,28 %) по сравнению с пациентами, принимающими препараты карбамазепина (3,19 %), ( $p > 0,05$ ). Частота аггравации на фоне приема топирамата и ламотриджина (4,24 % и 3,53 % соответственно) была наименьшей в группе ПЭП III поколения и статистически не отличалась от частоты развития аггравации на фоне приема ВК ( $p > 0,05$ ). Наибольшая

частота аггравации выявлена на фоне приема ПЭП III поколения – леветирацетама и окскарбазепина (15,44 % и 12,04 % соответственно), что статистически значимо выше таковой на фоне приема ВК (5,28 %) ( $p < 0,05$ ).

Анализ безопасности и частоты развития НР не выявил достоверного преимущества ПЭП III поколения по сравнению с ПЭП II поколения. Существенные отличия наблюдаются в структуре выявленных НР. По сравнению с ПЭП II поколения, для ПЭП III поколения наиболее характерны НР со стороны психо-эмоциональной сферы (агрессивность, депрессия, гипервозбудимость). Аггравация эпилептических припадков возможна на фоне приема ПЭП любого поколения, однако частота случаев аггравации на фоне приема леветирацетама и окскарбазепина статистически значимо выше, чем при приеме ВК.

#### **4. Изучение носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C9* у пациентов, страдающих эпилепсией, в разных этнических группах в Восточной и Северо-Восточной Сибири**

Гомозиготный генотип *CYP2C9*\*1/\*1 доминировал во всех группах, при этом чаще он встречался у якутов (88,9 %) и тувинцев (81,3 %) в сравнении с русскими (62,5 %). Гетерозиготные генотипы *CYP2C9*\*1/\*2 и *CYP2C9*\*1/\*3 преобладали в группе русских (17,5% и 15,0% соответственно) в сравнении с якутами (7,4 % и 3,7 % соответственно) и тувинцами (6,2 % и 12,5 % соответственно). Гомозиготное носительство аллеля *CYP2C9*\*2 выявлено только в группе русских с процентным соотношением 2,5 %, а гомозиготное носительство мутантного аллеля *CYP2C9*\*3 не зарегистрировано ни в одной из изучаемых этнических групп. Компаунд-гетерозигота (генотип *CYP2C9*\*2/\*3) встречалась только среди русских с частотой 2,5 % (табл. 5).

Таблица 5 – Частота носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2C9 цитохрома P450 печени в сравниваемых группах больных эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири

Генотип	Этническая принадлежность пациентов					
	Русские (n=41)		Тувинцы (n=64)		Якуты (n=54)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>CYP2C9</i> *1/*1	26	62,5	52	81,3	48	88,9
<i>CYP2C9</i> * 1/*2	7	17,5	4	6,2	4	7,4
<i>CYP2C9</i> * 1/*3	6	15	8	12,5	2	3,7
<i>CYP2C9</i> *2/*2	1	2,5	0	0	0	0
<i>CYP2C9</i> *3/*3	0	0	0	0	0	0
<i>CYP2C9</i> *2/*3	1	2,5	0	0	0	0

Этнические особенности по частоте носительства ОНП гена *CYP2C9*, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени, ассоциированный с замедлением метаболизма ЛП, в том числе ПЭП, в регионах Восточной и Северо-Восточной Сибири, можно объяснить несколькими причинами, в том числе генетическим дрейфом, естественным отбором, адаптацией популяции к местным условиям окружающей среды. К основным причинам низкой распространенности ОНП *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 в якутской этнической группе среди больных с эпилепсией можно отнести относительную транспортную изолированность регионов и формирование региональных генетических изолятов, особенно в труднодоступных районах этой республики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дозирование ряда ПЭП для лечения эпилепсии и препаратов для лечения коморбидных и сопутствующих заболеваний у рассматриваемой категории больных необходимо осуществлять с позиции персонализированной медицины и с учетом этнического аспекта. Например, назначение вальпроатов, дифенина и других ПЭП с печеночным путем метаболизма с участием изофермента *CYP2C9* в русской этнической группе больных с эпилепсией одного из крупнейших регионов РФ – Красноярском крае необходимо осуществлять

наиболее взвешенно и осторожно с учетом большей частоты встречаемости «медленных» метаболизаторов, в связи с тем, что в структуре населения Красноярского края, по данным переписи 2010 г., лица русской национальности составляют 88,07 % (абсолютное большинство).

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

Проведен анализ безопасности лечения в случайной выборке, включающей 263 пациента, страдающих эпилепсией, получающих ВК в виде моно или в составе политерапии в дозе не более 1 250 мг в сутки без статистически значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). Контрольную группу составили 96 пациентов с назначением препаратов ВК по стандартной схеме без проведения ТЛМ и фармакогенетического тестирования. Все пациенты имели зарегистрированные НР, индуцированные ВК, коррекция дозы ВК проводилась эмпирически. Основную группу составили 167 пациентов. Всем пациентам этой группы проведено определение носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*, ТЛМ ВК, оценка НР. Основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия НР. В подгруппе 1, состоящей из 99 человек из 167 (59,3 %), выявлены НР на фоне приема ВК. В подгруппе 2, состоящей из 68 человек из 167 (40,7 %), НР не зарегистрированы. В обеих подгруппах проводилось снижение дозы ВК в случае развития НР, выявлении токсических концентраций ВК в крови, скорость титрования дозы ВК зависела от выявленных ОНП гена *CYP2C9* (рис.9).



Рисунок 9 – Тактика ведения пациентов основной и контрольной групп

Установлено, что среди 99 пациентов с вальпроат – индуцированными НР количество медленных метаболизаторов статистически достоверно выше количества экстенсивных метаболизаторов (62,63% и 37,37% соответственно,  $p < 0,05$ ), так же как и количество пациентов с выявленными токсическими концентрациями ВК в крови по данным ТЛМ на фоне среднетерапевтической дозы статистически достоверно выше количества пациентов с уровнем концентрации ВК в рамках терапевтического коридора (64,65% и 35,35%,  $p < 0,05$ ).

Частота регистрации токсических концентраций вальпроевой кислоты в крови у пациентов без НР (подгруппа 2) была статистически значимо ниже по сравнению с таковой с подгруппой 1 (пациенты с НР) – 23,5 % против 64,65 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости медленных метаболизаторов среди пациентов без НР составила 32,35 % против 62,63% в подгруппе 1 (пациенты с НР) ( $p < 0,05$ ).

Расчет ОШ демонстрирует, что, как наличие токсической концентрации ВК в крови пациента, так и отнесение пациента к группе «медленных метаболизаторов» по носительству *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* имеет прямую ассоциативную связь с вероятностью развития НР: ОШ 5,94 и 4,27 соответственно.

Частота проведения ТЛМ зависела от выявленного типа метаболизатора: в группе экстенсивных метаболизаторов (*CYP2C9\*1/\*1*) ТЛМ ВК проводился

2 раза в год, в группе медленных метаболизаторов (*CYP2C9\*1/\*2* или *CYP2C9\*1/\*3*) 4 раз в год, в группе сверхмедленных метаболизаторов (*CYP2C9\*2/\*2*, *CYP2C9\*3/\*3*, *CYP2C9\*2/\*3*) – 6 раз в год. На основании полученных результатов проводилась коррекция суточной дозы ВК: снижение при развитии токсических концентраций, снижение темпа наращивания у медленных метаболизаторов. Подбор доз ВК на основании ТЛМ привел к тому, что в группе распространенных метаболизаторов средняя суточная доза вальпроатов составляла  $1\ 250 \pm 105$  мг, в группе медленных метаболизаторов  $900 \pm 84$  мг, в группе сверхмедленных метаболизаторов  $600 \pm 55$  мг. В контрольной группе все пациенты получали ВК в среднем в дозе  $1\ 250 \pm 124$  мг в сутки. Оценка частоты регистрации НР у пациентов основной группы после проведения персонализированного подбора доз показал, что доля пациентов с НР сократилась от 59,28 % (99/167) до 10,78 % (18/167), что статистически значимо ниже ( $\chi^2 = 16,78$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, в которой на фоне эмпирической тактики дозирования ВК снижение доли пациентов с НР отмечалось от 100% (96/96) до 37,5 % (36/96).

Таким образом, 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.

#### **6. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты**

Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты представлен на рис. Рисунок -13. Началом работы по алгоритму (рис. 10) является установление диагноза эпилепсии на первичном приеме врача-невролога и исключение противопоказаний для назначения препаратов ВК, таких как повышенная чувствительность к ВК, дивальпроату, вальпромиду или какому-либо из компонентов вальпроатов; острый и хронический гепатит;

тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; печеночная порфирия; установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент  $\gamma$ -полимеразу (POLG), например синдром Альперса-Хуттенлохера; пациенты с установленными нарушениями цикла мочевины; комбинация с мефлохином или с препаратами зверобоя продырявленного, исключается прием ЛП, повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ПЭП в кишечнике.

После установления диагноза эпилепсии и принятия решения о назначении ВК, всем пациентам проводится определение носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*.

На повторном приеме проводится интерпретация полученного результата и назначение препаратов ВК, стартовая доза которых зависит от гомо – или гетерозиготного носительства выявленных ОНП гена *CYP2C9*: экстенсивным метаболизаторам (генотип *CYP2C9\*1/\*1*) назначается среднетерапевтическая доза ВК; медленным метаболизаторам (гетерозиготные генотипы *CYP2C9\*1/\*2*, *CYP2C9\*1/\*3*) назначается ВК в дозе на 25 %-30 % ниже среднетерапевтической; у сверхмедленных метаболизаторов (гомозиготные генотипы *CYP2C9\*2/\*2*, *CYP2C9\*3/\*3* или компаунд-гетерозиготный генотип *CYP2C9\*2/\*3*) доза ВК снижена на 50%. Темп титрования суточной дозы ВК также зависит от выявленных ОНП гена *CYP2C9*: экстенсивные метаболизаторы – 1 раз в 3 дня, медленные метаболизаторы – 1 раз в неделю, сверхмедленные метаболизаторы – 1 раз в 2 недели. Пациентам назначается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболизаторам – через 6 месяцев, медленным метаболизаторам – через 3 месяца, а сверхмедленным метаболизаторам – через 2 месяца. Все пациенты перед визитом к врачу должны провести ТЛМ ВК (рис. 10).

Дальнейшая тактика ведения пациентов зависит от полученных результатов ТЛМ, клинической эффективности и наличия НР на фоне лечения препаратами ВК за прошедший период.

Выбор ЛП для коррекции НР ВК основан на том, что одним из патогенетических механизмов их развития является вальпроат-индуцированное снижение синтеза L-карнитина в митохондриях гепатоцитов за счет соединения ВК с L-карнитином с образованием вальпроилкарнитина, который свободно выделяется с мочой, и снижением почечной реабсорбции свободного карнитина и ацилкарнитина, что приводит к дефициту L-карнитина и, как следствие, к развитию гипераммонемии (Felker D. et al., 2014; Raskind J.Y. et al., 2000). С другой стороны, известно, что прием препаратов ВК часто приводит к развитию холестаза (Chateauvieux S. et al., 2010). При этом проведение курса гепатопротекторной терапии возможно без отмены препаратов ВК (Пылаева О.А. и др., 2016). Назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты позволяет устранить дефицит L-карнитина и обеспечить гепатопротективный эффект.

У пациентов с результатом ТЛМ вальпроевой кислоты в пределах терапевтического коридора (50-100 мкг/мл) (рис. Рисунок 11):

В случае развития положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и отсутствием НР лечение продолжается в прежней дозе.

В случае развития положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и развитием НР проводится назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты на 1 месяц. Снижение дозы ВК на 25 % проводится у пациентов с такими НР, как аггравация припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, выраженная алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела. У пациентов с такими НР, как ониходистрофия, негрубый тремор рук и негрубая



алопеция, незначительный рост массы тела терапия ВК продолжается в прежней дозе по согласованию с пациентом

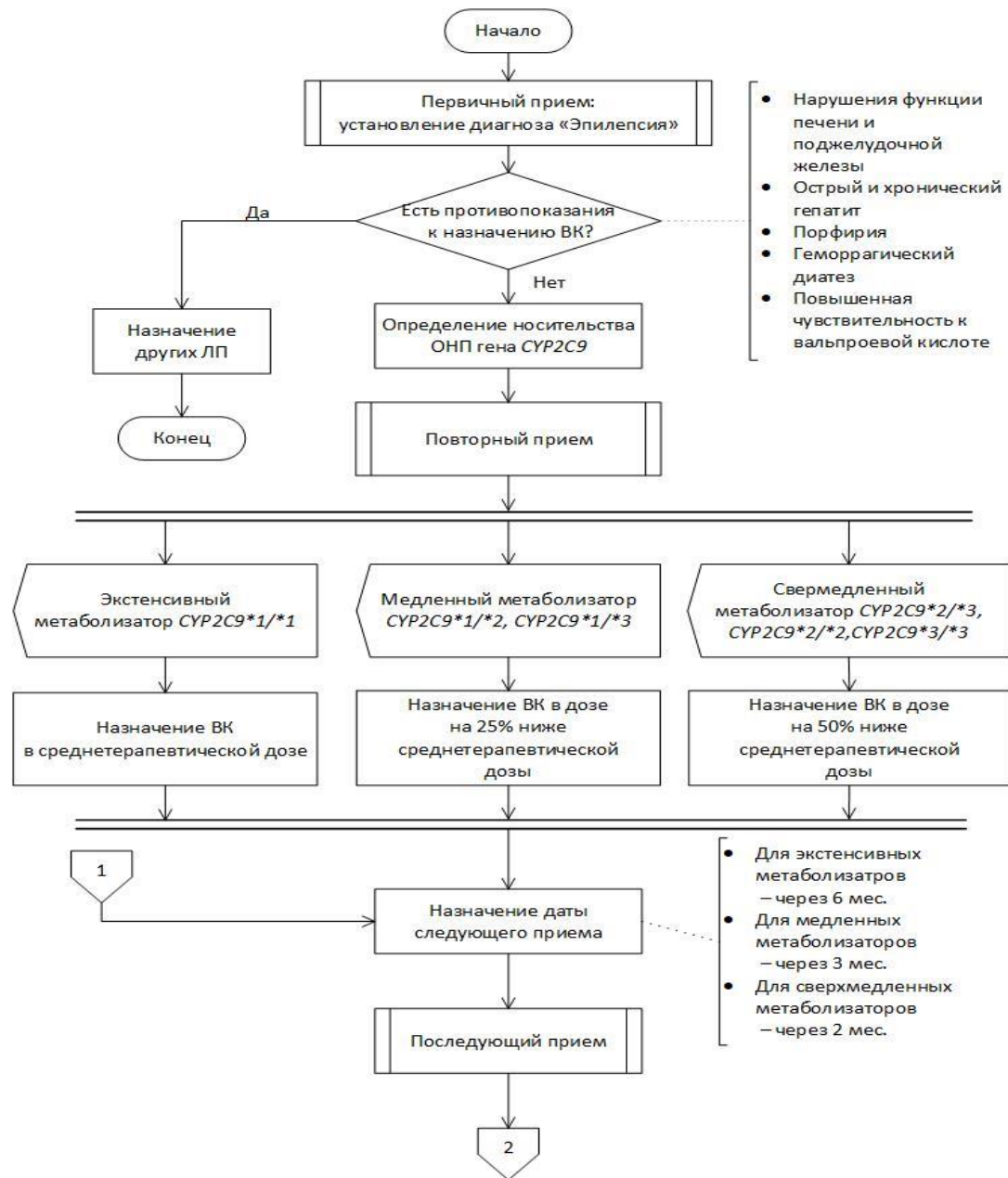


Рисунок 10 – Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (начало процесса).

Сокращение: ВК – вальпроевая кислота.

В случае отсутствия клиничко-электроэнцефалографического эффекта лечения ВК и развития НР проводится отмена ВК и выбор другого ПЭП. Всем пациентам этой группы проводится назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты на 1 месяц.

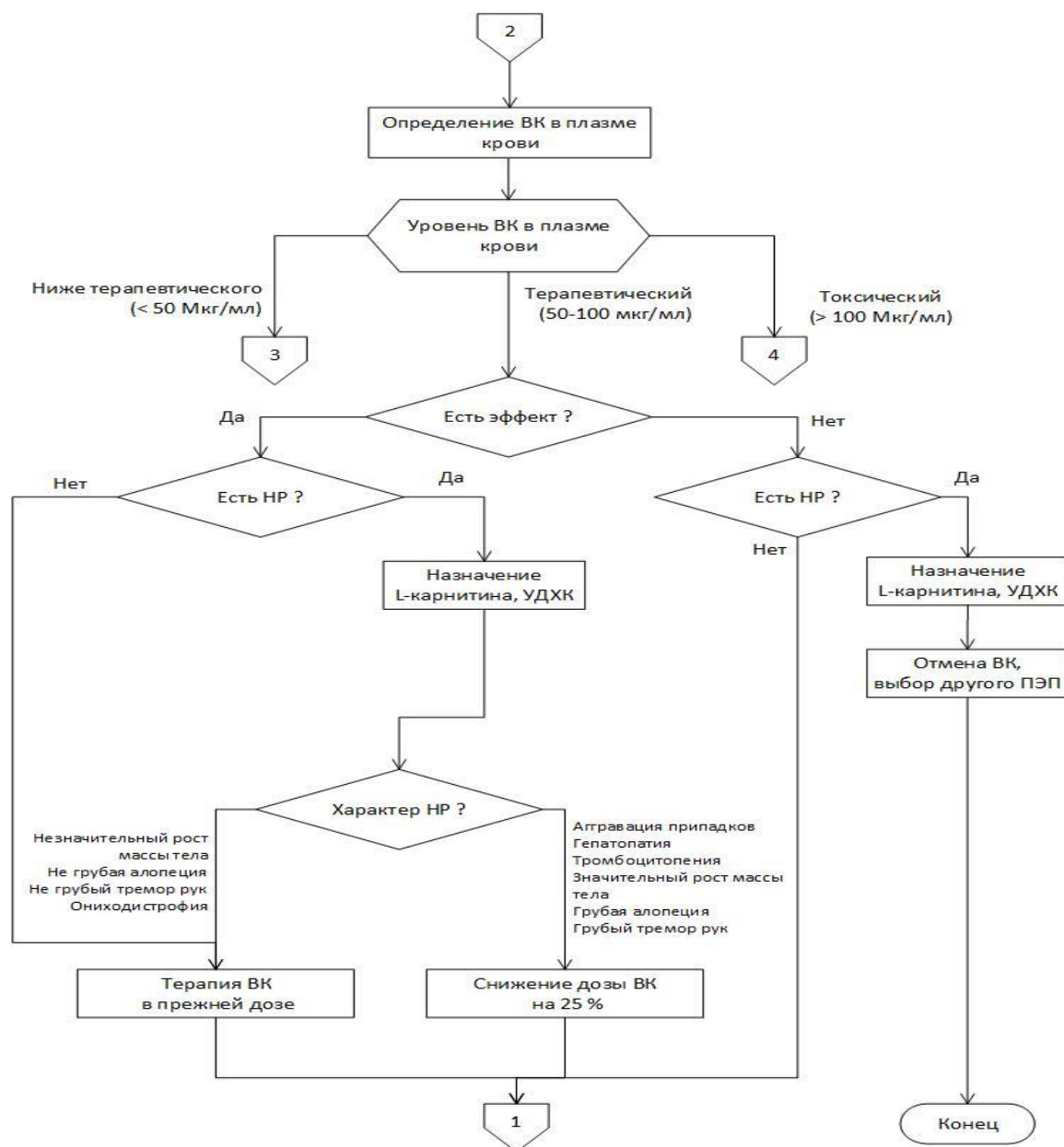


Рисунок 11 – Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (продолжение).

В случае отсутствия эффекта лечения ВК, при отсутствии НР по согласованию с пациентами терапия может быть продолжена с повышением дозы на 25 % с сохранением темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с уровнем ВК ниже терапевтического (менее 50 мкг/мл) по результатам ТЛМ проводится оценка комплаентности к соблюдению режима дозирования и схемы приема ПЭП (рис. 112).

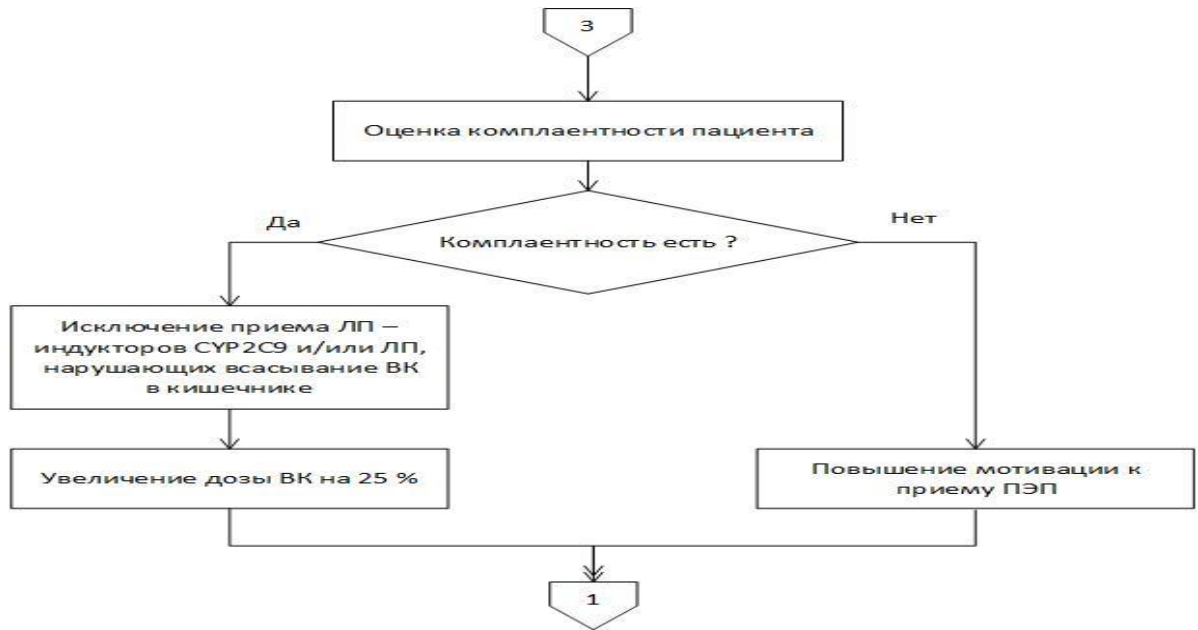


Рисунок 12 – Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (продолжение).

В случае низкой комплаентности пациента проводится повышение мотивации к приему ПЭП, прием ВК продолжается в прежней дозе.

В случае соблюдения пациентом рекомендаций по приему ВК, исключается прием ЛП, повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ПЭП в кишечнике, решается вопрос о дополнительном фармакогенетическом обследовании для исключения профиля «быстрый метаболизатор», доза ВК увеличивается на 25% с сохранением темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с токсическим уровнем ВК (выше 100 мкг/мл) по результатам ТЛМ проводится назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты на 1 месяц (рис. 13).

В случае наличия положительной клинко-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и отсутствии НР, доза вальпроатов снижается на 25 %.

В случае наличия положительной клинко-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и развития НР, снижение дозы ВК на 50 % проводится у пациентов с такими НР, как

аггравация эпилептических припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, грубая алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела. У пациентов с НР в виде ониходистрофии, негрубого тремора рук и негрубой алопеции, незначительного роста массы тела, терапия продолжается в дозе на 25 % ниже от первоначальной.

В случае отсутствия клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения ВК и развития НР, проводится отмена ВК и выбор другого ПЭП.

В случае отсутствия клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения ВК при отсутствии НР, по согласованию с пациентами, терапия может быть продолжена в дозе на 25 % ниже от первоначальной.

Пациентам назначается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболитам – через 6 месяцев, медленным метаболитам – через 3 месяца, а сверхмедленным метаболитам через 2 месяца. Все пациенты перед визитом к врачу должны провести ТЛМ ВК.

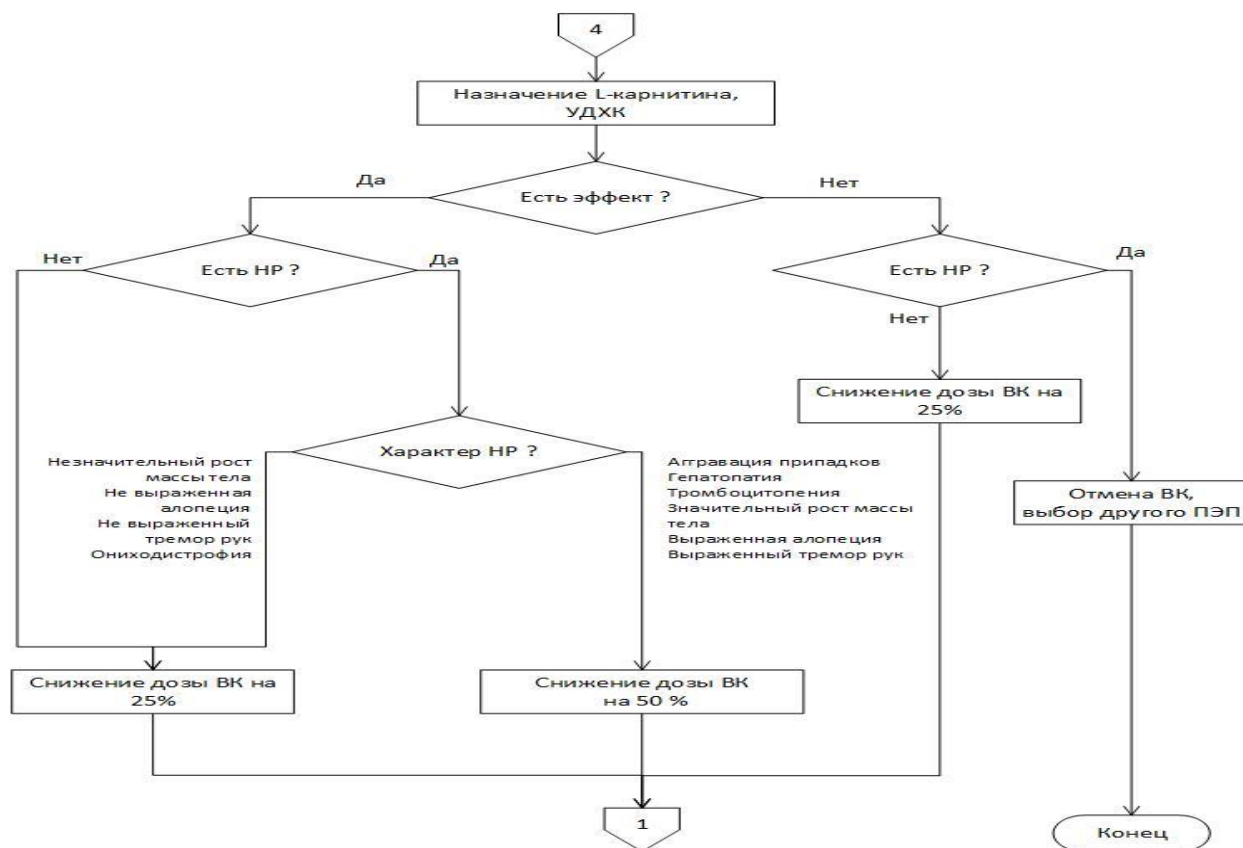


Рисунок 13 – Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (продолжение).

Применение алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК позволит врачам-неврологам, психиатрам, врачам общей практики при подборе стартовой и поддерживающей дозировки препаратов ВК учитывать индивидуальный фармакогенетический профиль пациента и, тем самым, снизить риск развития НР.

#### **7. Фармакоэкономическая оценка алгоритма назначения препаратов вальпроевой кислоты на основе персонализированного подхода по сравнению с традиционным**

Фармакоэкономическая оценка тактики ведения пациентов, с учетом результатов фармакогенетического тестирования (определение носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*) проведена методом построения модели «дерево решений». При построении «дерева решений» отдельно для каждой этнической группы, доля распространенных, медленных и сверхмедленных метаболитов соответствует частоте их встречаемости у русских пациентов, тувинцев и якутов, страдающих эпилепсией, проживающих на территории Восточной и Северо-Восточной Сибири, изученной в рамках настоящего исследования.

При расчете прямых медицинских затрат были учтены следующие расходы, связанные с оказанием медицинской помощи (табл. 6).

1. Затраты на приобретение вальпроатов для проведения лечения в течение 1 года и стоимость дополнительной терапии, назначенной в связи с развитием НР на фоне приема основной противосудорожной терапии оценивали на основании данных «Фарминдекс».

2. Стоимость тарифа на 1 посещение врача невролога-эпилептолога, определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови, определение носительства ОНП *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* была взята из прайса Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета на 2017 год. (<http://krasnil.krasgmu.ru>).

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, т. к. все включенные в исследование пациенты с документированным диагнозом эпилепсия находились под наблюдением в НЦ УК, а прямые немедицинские затраты (транспортирование пациента в ЛПУ, спецодежда, питание и др.) были приняты как одинаковые для обеих групп.

Таблица 6 – Прямые медицинские затраты при проведении персонализированного и традиционного ведения эпилепсии в различных этнических группах

Прямые медицинские затраты	Персонализированный подход			Традиционное ведение
	Экстенсивные метаболиты СУР2С9*1/ *1	Медленные метаболиты СУР2С9*1/*2, СУР2С9*1/*3	Сверх-медленные метаболиты СУР2С9*2/*3	
Количество фармакогенетических исследований	1	1	1	0
Тариф фармакогенетического исследования, руб	1 120	1 120	1 120	0
Количество ТЛМ	2	4	6	0
Тариф ТЛМ, руб	600	600	600	0
Количество приемов врача-невролога	3	5	7	3
Тариф приема невролога, руб	1 200	1 200	1 200	1 200
Средняя суточная доза вальпроатов, мг	1 250	900	600	1 250
Стоимость лечения вальпроатами, руб	17 641,67	12 702,0	8 468,0	17 641,67

Прямые медицинские затраты	Персонализированный подход			Традиционное ведение
	Экстенсивные метаболиты СУР2С9*1/ *1	Медленные метаболиты СУР2С9*1/*2, СУР2С9*1/*3	Сверх-медленные метаболиты СУР2С9*2/*3	
Доля больных, имеющих НР	0,1	0,3	0,9	0,6
Стоимость дополнительной терапии при развитии НР, руб	4 537,24	4 537,24	4 537,24	4 537,24
Сумма затрат на 1 пациента, руб	24 015,39	25 583,17	25 671,52	23 964,01
Доля типов метаболитов в группе РУССКИЕ	0,625	0,325	0,05	1
Моделирование затрат в группе РУССКИЕ, руб	23 957,73			23 964,01
Доля типов метаболитов в группе ТУВИНЦЫ	0,815	0,185	0	1
Моделирование затрат в группе ТУВИНЦЫ, руб	23 935,43			23 964,01
Доля типов метаболитов в группе ЯКУТЫ	0,889	0,111	0	1
Моделирование затрат в группе ЯКУТЫ, руб	23 967,41			23 964,01

Анализ непрямых затрат не проводился, так как протокол клинического исследования не предполагал сбор информации о социальном статусе пациентов и не представлялось возможным оценить затраты на оплату больничных листов, стоимость производственных потерь и т. д.

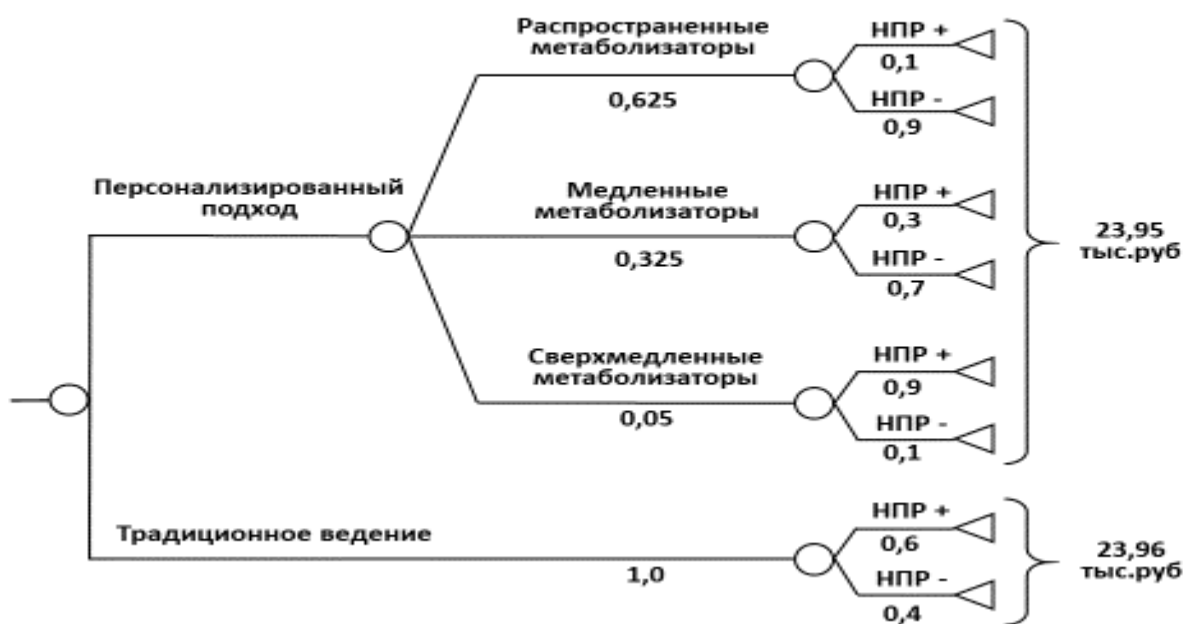


Рисунок 14 – Древо решений для фармакоэкономической оценки персонализированного и традиционного ведения эпилепсии в группе этнических русских Красноярского края

В результате проведенного анализа затрат показано, что уровень прямых затрат в случае персонализированного подхода не выше по сравнению с традиционным подходом и даже несколько ниже его (табл. 10): в группе этнических русских прямые затраты при проведении персонализированный подхода составляют 99,97% по сравнению с традиционным, в группе этнических тувинцев и якутов – 99,88% и 100,01% соответственно. При этом персонализированный подход к назначению ВК пациентам с неблагоприятным фармакогенетическим профилем «медленный метаболитатор» статистически значимо снижает риск развития НР со стороны различных органов и систем, что показано в предыдущей главе, что, 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 различных этнических групп (русских,



тувинцев и якутов), проживающих на территории Восточной и Северо-Восточной Сибири. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения эпилепсии с учетом таких показателей, как фармакогенетический профиль пациента по результатам определения носительства полиморфных аллельных вариантов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* и частота развития НР. В результате анализа было выявлено, что внедрение персонализированного подхода терапии эпилепсии фармакоэкономически обоснованно, так как не приводит к увеличению прямых затрат во всех этнических группах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие на рынке России и мира появились новые ПЭП, позиционирующиеся производителями как более эффективные и безопасные по сравнению со «старыми» препаратами. «Точечный» механизм действия этих препаратов действительно предполагает отсутствие НР со стороны разнообразных органов и систем, что характерно для «старых» ПЭП. Но, в силу более короткого периода применения этих «новых» ПЭП, вопрос их безопасности остается открытым и требует дальнейшего изучения, так как оценить реальную частоту проявления ряда НР можно только на фоне длительного применения в клинической практике [Зборовский А.Б. и соавт., 2008].

Анализ безопасности и частоты развития НР, выполненный в нашей работе, не выявил достоверного преимущества ПЭП III поколения по сравнению с ПЭП II поколения. Полученные данные свидетельствуют о сравнимом профиле безопасности препаратов ВК с более новыми ПЭП, при этом большая частота психо – эмоциональных расстройств на фоне применения ПЭП III поколения может быть расценена как НР, имеющая большее социальное значение, приводящая к сохранению предпочтительного назначения ВК в повседневной клинической практике невролога - эпилептолога.

Анализ продаж и анализ потребления ПЭП в Красноярском крае, выполненный в нашей работе, подтверждает, что препараты вальпроевой кислоты в настоящее время являются наиболее широко применяемыми ПЭП.

Известно, что терапия вальпроатами является более управляемой, так как в настоящее время в широкой клинической практике возможно проведение ТЛМ. При этом доказана зависимость уровня вальпроевой кислоты в крови и развития НР от носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9*, кодирующего изофермента 2C9 цитохрома Р450 печени. В связи с выше изложенным, нами разработан алгоритм персонализированного подхода к обеспечению безопасности применения препаратов вальпроевой кислоты на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* и результатов ТЛМ. Сравнительный анализ безопасности лечения препаратами вальпроевой кислоты, назначенными на основе стандартной схемы и персонализированного подхода, показал преимущества последнего.

Таким образом, проведенное нами исследование дополняет ранее проведенные работы и позволяет модифицировать тактику фармакотерапии эпилепсии препаратами вальпроевой кислоты для существенного повышения безопасности противэпилептической терапии у детей и взрослых как в рамках работы специализированного противэпилептического центра, так и в рамках работы многопрофильных стационаров и поликлиник.

## **ВЫВОДЫ**

1. Объем потребления препаратов ВК в Красноярском крае превышает объем потребления других ПЭП и составляет 46,35 % от общего объема потребления ПЭП. В структуре затрат на ЛП, отпускаемые пациентам, страдающим эпилепсией, как по программе бесплатного лекарственного обеспечения, так и приобретаемых за личные средства, наибольшую долю занимают препараты ВК (75,5 % и 21,59 % соответственно).

2. Знания врачей – неврологов Красноярского края о системе фармаконадзора статистически значимо не отличаются от таковых у врачей других специальностей. Несмотря на достаточную осведомленность

практикующих врачей о системе мониторинга ЛП (86,2 %), не выполняются установленные требования фармаконадзора: не заполняется специальная форма о регистрации НР более чем в половине случаев (48,4 %), что объясняется в 35,9 % случаев нехваткой времени, в 23,7 % случаев – незнанием порядка направления информации, в 4,8 % случаев – страхом административных наказаний.

3. Безопасность ПЭП II и III поколений статистически значимо не отличается в целом, но выявлены различия в структуре НР: наиболее высокая частота НР со стороны ЦНС, включая аггравацию эпилептических припадков показано для ПЭП III поколения с лидерством леветирацетама и окскарбазепина (15,44 % и 12,44 % соответственно), что статистически значимо выше таковой на фоне приема ВК (5,28 %).

4. У пациентов, страдающих эпилепсией, разных этнических групп Восточной и Северо – Восточной Сибири, носительство «медленных» аллелей гена *CYP2C9* выявлено чаще в группе русских по сравнению с якутами и тувинцами. Гетерозиготные генотипы *CYP2C9\*1/\*2* и *CYP2C9\*1/\*3* преобладали в группе русских (17,5 % и 15,0 % соответственно) в сравнении с якутами (7,4 % и 3,7 % соответственно) и тувинцами (6,2 % и 12,5 % соответственно). Гомозиготное носительство аллеля *CYP2C9\*2* выявлено только в группе русских с процентным соотношением 2,5 %, а гомозиготное носительство мутантного аллеля *CYP2C9\*3* не зарегистрировано ни в одной из изучаемых этнических групп. Компаунд-гетерозиготный генотип *CYP2C9\*2/\*3* встречался только среди русских с частотой 2,5 %.

5. Гетеро и гомозиготное носительство полиморфизмов *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* гена *CYP2C9*, кодирующего изфермент 2C9 цитохрома P450 печени, и кумуляция ВК в крови более 100 мкг/мл у пациентов, принимающих вальпроаты, определяет высокий риск развития НР, при этом отношение шансов составило 4,27 и 5,94 соответственно.

6. Персонализированный подход к обеспечению безопасности применения препаратов ВК на основании учета носительства полиморфизмов

гена *CYP2C9* позволяет снизить частоту НР у пациентов с эпилепсией с 59,28 % до 10,78 %.

7. Внедрение персонализированного подхода к назначению препаратов ВК пациентам, страдающим эпилепсией, различных этнических групп (русские, тувинцы, якуты), не приводит к увеличению прямых затрат.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При подборе стартовой и поддерживающей дозировки препаратов вальпроевой кислоты учитывать индивидуальный фармакогенетический профиль пациента с отнесением в группу риска развития НР гетеро- и гомозиготных носителей полиморфизмов *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* и осуществлять динамический ТЛМ вальпроевой кислоты в крови с учетом предложенного нами алгоритма.
2. Использовать в педагогической практике учреждений, осуществляющих последипломное образование врачей (клинических фармакологов, неврологов, психиатров, врачей общей практики) разработанное нами учебное пособие о порядке регистрации НР ПЭП и алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты.
3. Обеспечить для больных эпилепсией доступность ТЛМ ПЭП и фармакогенетического тестирования в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за счет средств ОМС.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шнайдер, Н.А. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста / Н.А. Шнайдер, Д.А. Сычев, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко, Е.Н. Бочанова, Е.А. Шаповалова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2 Эпилепсия. – 2011. – Т. 111. – № 5. – С.31-37.
2. Шнайдер, Н.А. Токсичность препаратов вальпроевой кислоты / Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, Е.Н. Бочанова // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2011. – Т.4. – №3. – С.15-27.

3. **Дмитренко, Д.В. Эпилепсия и беременность: монография / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, А.Т. Егорова, Е.Н. Бочанова, О.Ф. Веселова, Е.А. Кантимирова, А.В. Садыкова, Е.А. Шаповалова // М.: Медика. – 2014. – 142 с.**
4. **Бочанова, Е.Н. Оценка частоты офф лейбл выписывания препаратов для детей, больных эпилепсией / Е.Н. Бочанова, О.Ф. Веселова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Д.В. Журавлев // V юбилейный балтийский конгресс по детской неврологии. – Санкт-Петербург, Человек и его здоровье. – 2015. – С.68.**
5. **Бочанова, Е.Н. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления противоэпилептических препаратов в Красноярском крае / Е.Н. Бочанова, Д.А. Журавлев, О.Ф. Веселова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко // Эпилептология в системе нейронаук. – Санкт-Петербург. – 2015. – С.52-53.**
6. **Бочанова, Е.Н. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае / Е.Н. Бочанова, Д.А. Журавлев, К.Г. Ноздрачев, В.В. Богданов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.И. Кожухова, Т.В. Бикулова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – № 3. – С.24-31.**
7. **Дмитренко, Д.В. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Ю.Б. Говорина, Е.Н. Бочанова, Е.А. Фатеева, Н.А. Дедюк, А.В. Мустафаева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22340> (дата обращения: 26.10.2015).**
8. **Дмитренко, Д.В. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Ю.Б. Говорина, Т.Я. Николаева, Т.Е. Попова, Л.К. Шаравии, А.В. Муравьева, Е.Н. Бочанова, Е.А. Фатеева, Н.А. Дедюк, А.В. Мустафаева, А.В. Дюжакова, М.Е. Андреев, П.С. Ожегов, Г.И. Софронова, А.Г. Прокопьева, З.П. Андросова, В.В. Федорова, Е.В. Басова, М.А. Строганова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23133> (дата обращения: 26.11.2015).**
9. **Шнайдер, Н.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией / Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Ю.Б. Говорина, А.В. Муравьева, Ю.В. Котловский, Е.Н. Бочанова, Е.А. Фатеева, Н.А. Дедюк, А.В. Мустафаева // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №2. – С.19-23.**
10. **Бочанова, Е.Н. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Д.А. Журавлев, К.Г. Ноздрачев, В.В. Богданов, О.Ф. Веселова // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25. – №3. – С.90-92.**
11. **Бочанова, Е.Н. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, О.Ф. Веселова, Е.М. Курц, Н.В. Гордеева // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С.142-144.**
12. **Бочанова, Е.Н. Применение методологии АТС/DDD для анализа использования противоэпилептических лекарственных средств в Красноярском крае / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Д.А. Журавлев, К.Г. Ноздрачев, В.В. Богданов, О.Ф. Веселова, С.Д. Гусев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24260> (дата обращения: 26.11.2017).**

13. Бочанова, Е.Н. Опыт регистрации нежелательных побочных реакций на противоэпилептические препараты в клинике Красноярского медицинского университета / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, О.Ф. Веселова, О.С. Шилкина, Т.В. Потупчик // *Врач.* – 2016. – №4. – С.6-8.
14. Бочанова, Е.Н. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники) / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, О.Ф. Веселова, О.С. Шилкина, Д.А. Журавлев // *Фарматека.* – 2016. – №7 (20). – С.71-75.
15. Бочанова, Е.Н. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике Красноярского края / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Д.А. Журавлев, К.Г. Ноздрачев, В.В. Богданов, О.Ф. Веселова // *Фарматека.* – 2016. – №7 (20). – С.92-95.
16. Бочанова, Е.Н. Частота и структура нежелательных реакций противоэпилептических препаратов у детей / Е.Н. Бочанова, С.К. Зырянов, Н.А. Шнайдер, О.Ф. Веселова, Д.В. Дмитренко, О.С. Шилкина // VI Балтийский конгресс по детской неврологии. – Санкт-Петербург, Человек и его здоровье. – 2016. – С.52-53.
17. Бочанова, Е.Н. Гендерные аспекты безопасности противоэпилептической терапии / Е.Н. Бочанова, С.К. Зырянов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко // *Материалы X Всероссийской конференции Проблемы женского здоровья и пути их решения.* – Москва, Философия здоровья. – 2016. – С.10-11.
18. Бочанова, Е.Н. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противоэпилептических препаратов различных поколений / Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, И.П. Артюхов, С.Д. Гусев, С.К. Зырянов, Р.Ф. Насырова // *Фарматека.* – 2017. – №9. – С.56-60.
19. Бочанова, Е.Н. Фармакогенетика противоэпилептических препаратов (обзор литературы) / Е.Н. Бочанова // *Качественная клиническая практика.* – 2017. – № 1. – С. 51-55.
20. Дмитренко, Д.В. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.Н. Бочанова, И.П. Артюхов, С.К. Зырянов, О.Ф. Веселова, С.Д. Гусев, Т.В. Потупчик // *Врач.* – 2017. – №1. – С.81-83.
21. Шнайдер, Н.А. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противоэпилептических препаратов / Н.А. Шнайдер, Е.Н. Бочанова, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, О.Ф. Веселова, О.С. Шилкина, Д.А. Журавлев // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 2; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24254> (дата обращения: 26.11.2017).
22. Shnayder, N.A. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions / N.A. Shnayder, M.S. Pilyugina, D.V. Dmitrenko, E.N. Bochanova, E.A. Shapovalova, S.A. Erikalova, E.N. Shmatova, E.H. Khamraeva // *Medical and health science journal.* – 2011. – Vol. 7. – P.20-28.
23. Shnaider, N.A. Importance of the Pharmacokinetics of Valproic Acid in an Individualized Approach to the Treatment of Epileptic Women of Fertile Age / N.A. Shnaider, D.A. Sychev, M.S. Pilyugina, D.V. Dmitrenko, E.N. Bochanova, E.A. Shapovalova // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2012. – Volume 42, Issue 9. – P.963-968.
24. Shnayder, N.A. Role of pharmacogenetics in prevention of valproate-induced adverse drug reactions from central nervous system / N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, O.F. Veselova, E.N.

Bochanova // Abstract Book International Congress on Neuroscience / Edited by A.B. Salmina, M.M. Petrova, E.A. Pozhilenkova. – Krasnoyarsk, KrasGMU. – 2014. – P.91.

25. Dmitrenko, D.V. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, I.A. Kiselev, A.V. Shulmin, N.V. Zhirova, E.A. Shapovalova, E.A. Kantimirova, E.N. Bochanova, O.F. Veselova, Yu.S. Panina, A.V. Muravieva // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol.4. – N.9. – P.506-515.

26. Artyukhov, I.P. Case report of management problem of juvenile myoclonic epilepsy / I.P. Artyukhov, O.S. Shilkina, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.N. Bochanova, E.A. Shapovalova, I.G. Strotskaya // Case Reports in Clinical Medicine. – 2016. – Vol. 5. – P.217-224.

27. Dmitrenko, D.V. Modern portrait of a women wiht epilepsy of childbering age / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, E.N. Bochanova, O.S. Shilkina, E.A. Dontseva // Abstract book of 12th European Congress on Epileptology. – Prague. – 2016. – P. 74.

28. Shilkina, O.S. Phenotypes of juvenile myoclonus epilepsy amound patients in Siberia, Russia // O.S. Shilkina, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.A. Shapovalova, E.N. Bochanova, O.F. Veselova / Abstract book of 12th European Congress on Epileptology. – Prague. – 2016. – P. 91.

29. Dmitrenko, D.V. Modern portrait of a women with epilepsy of childbearing age / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, E.N. Bochanova, O.S. Shilkina, E.A. Dontseva // Epilepsia. – 2016. – 57 (Suppl.2). – P.74.

30. Shilkina, O.S. Phenotypes of Juvenile myoclonic epilepsy amound patients in Siberia, Russia / O.S. Shilkina, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.A. Shapovalova, E.N. Bochanova, O.F. Veselova // Epilepsia. – 2016. – 57 (Suppl.2). – P.91-92.

31. Artyukhov, I.P. Paradigms in Management of Juvenile Myoclonic Epilepsy / I.P. Artyukhov, O.S. Shilkina, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.N. Bochanova, I.S. Babina // Archiv Euromedica. – 2016. – Vol. 6 (2). – P.2-7.

32. Sivakova, N. Cytochrome P450 2D6\*10 (100C>T, rs 1065852) genotype in Russian patients wiht epilepsy / N. Sivakova, N.A. Shnayder, R.F. Nasyrova, L.V. Lipatova, V.V. Teplyashina, K.A. Sosina, E.N. Bochanova, D.V. Dmitrenko, I.P. Artyuhov, N.G. Neznanov // Abstract book of 32nd International Epilepsy Congress. P324. – Barcelona. – 2017 / [Http://epilepsybarcelona2017.org](http://epilepsybarcelona2017.org)

**Бочанова Елена Николаевна (Российская Федерация)**

**Оптимизация фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке безопасности лекарственных средств**

В диссертации научно – обоснован алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, на основании результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты. Установлена связь риска развития НР и гетеро и гомозиготного носительства полиморфизмов CYP2C9\*2 и/или CYP2C9\*3 гена CYP2C9, кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450 печени и кумуляции вальпроевой кислоты в крови более 100 мкг/мл у пациентов, принимающих вальпроаты. Доказано, что персонализированный подход к применению препаратов вальпроевой кислоты на основании учета носительства полиморфизмов гена CYP2C9 позволяет повысить безопасность проводимой терапии за счет снижения частоты развития НР более чем в 5 раз. С целью коррекции НР предложено назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты. Доказано, что внедрение в Красноярском крае технологий лечения эпилепсии, повышающих безопасность применения ПЭП, не требует дополнительных затрат. Изучена частота встречаемости и установлена структура НР ПЭП различных поколений, возрастные и гендерные аспекты безопасности противозипилептической терапии. Установлено, что в Красноярском крае у больных, страдающих эпилепсией, имеет место преимущественное потребление препаратов вальпроевой кислоты. Частота НР на фоне ПЭП III поколения не уступает таковой на фоне приема ПЭП II поколения, при этом структура НР различна: НР ПЭП III поколения имеют более высокую частоту развития НР со стороны ЦНС, включая утяжеление течения эпилепсии.

**Bochanova Elena Nikolaevna (Russian Federation)**

**Optimization of pharmacotherapy of epilepsy based on a personalized approach to drug safety assessment**

The algorithm of the personalized administration of valproic acid preparations to patients suffering from epilepsy is scientifically grounded based on the results of pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring of valproic acid. The risk of development of drug adverse reactions and hetero and homozygous carriage of polymorphisms CYP2C9\*2 and / or CYP2C9\*3 of the CYP2C9 gene encoding the isoenzyme 2C9 of cytochrome P450 of the liver and cumulation of valproic acid in blood more than 100 mg/ml in patients taking valproate is established. It is proved that the personalized approach to the use of valproic acid based on taking into account the carriage of polymorphisms of the CYP2C9 gene makes it possible to increase the safety of the conducted therapy by reducing the frequency of development of drug adverse reactions more than 5 times. For the purpose of correction of drug adverse, the administration of L-carnitine and ursodeoxycholic acid preparations is proposed. It is proved that the introduction of technologies for the treatment of epilepsy in the Krasnoyarsk Territory that increase the safety of AEP application does not require additional costs. The frequency of occurrence was studied and the structure of drug adverse reactions AEP of different generations, age and gender aspects of the safety of antiepileptic therapy was established. It is established that in the Krasnoyarsk Territory in patients suffering from epilepsy, there is a predominant intake of valproic acid. The frequency of drug adverse reactions on the background of application of the third-generation AEP is not inferior to that of the second-generation AEP, while the structure of drug adverse reactions is different: drug adverse reactions III AEPs have a higher incidence of drug adverse from the central nervous system, including deterioration for epilepsy.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АТС/DDD – Anatomical Therapeutic Chemical classification /Defined Daily Dose
- ВК – вальпроевая кислота
- КМЗ – карбамазепин
- ЛЕВ – леветирацетам
- ЛКМ – лакосамид
- ЛТД – ламотриджин
- ЛП – лекарственный препарат
- МНН – международное непатентованное наименование
- НЦ УК – Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга  
Университетской клиники КрасГМУ
- НР – нежелательные реакции
- ОКС – окскарбазепин
- ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
- ОШ – отношение шансов
- ПЭП – противоэпилептические препараты
- РФ – Российская Федерация
- ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг
- ТПМ – топирамат
- ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭТС – этосуксимид