

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

**Д. Дмитренко**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент,  
**Н. Шнайдер**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Бочанова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**И. Артюхов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**С. Зырянов**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**О. Веселова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**С. Гусев**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Т. Потупчик**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

**E-mail:** bochanova@list.ru

*Внедрение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов вальпроевой кислоты позволяет уменьшить экономическое бремя эпилепсии, являясь таким образом клинически и фармакоэкономически обоснованным аспектом терапевтического менеджмента указанного заболевания.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, менеджмент, противозепилептические препараты, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакоэкономика.

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний; ее частота составляет 1% населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время около 50 млн человек в мире страдают эпилепсией и до 500 млн человек тем или иным образом участвуют в решении проблем своих больных родственников и коллег [1, 2]. Распространенность эпилепсии в развитых странах колеблется между 4 и 10 на 1 тыс. населения [3, 4]. Средневзвешенная распространенность эпилепсии в Российской Федерации составляет  $\geq 3,2$  на 1 тыс. населения; она выше у мужчин, чем у женщин (соответственно 4,0 и 2,5 случая на 1 тыс.); при этом значительно варьирует в разных регионах страны [5, 6]. В Красноярском крае она составляет 2,79 на 1 тыс. населения без статистически значимых гендерных различий [7].

Эпилепсия приводит, помимо социальных последствий, к огромным экономическим издержкам. Так, в европейском регионе они оцениваются ВОЗ в 20 млрд евро в год [6], в США — \$15,5 млрд в год [8]. Исследования, проведенные в России, свидетельствуют, что прямые медицинские затраты на лечение взрослых больных эпилепсией в 2010 г. составили 2,8 млрд руб. В структуре затрат наибольшая доля (68%) приходится на лекарственное обеспечение, на 2-м месте (24%) стоят затраты на оказание медицинской помощи в стационарах. Расходы системы здравоохранения в расчете на 1 больного с фармакорезистентной эпилепсией составляют 19 643 руб., что почти вдвое выше, чем у 1 больного с управляемым течением заболевания (11 785 руб.) или в состоянии ремиссии (9 984 руб.); это связано с более высоким потреблением ресурсов системы здравоохранения в сегменте стационарной помощи [9, 10]. Минимальные затраты (прямые и косвенные) при лечении 1 пациента отмечаются при ремиссии, независимо от формы эпилепсии. При 50% эффективно-

сти лечения затраты увеличиваются более чем в 2 раза, а при недостаточной эффективности — более чем в 3 раза, при этом непрямо расходы при потере контроля над приступами превышают экономии прямых расходов [11].

Чтобы уменьшить экономическое бремя эпилепсии, необходимы эффективные стратегии по профилактике и лечению [12, 13].

Для подбора эффективных и безопасных доз противоэпилептических препаратов (ПЭП) в клинической практике рекомендуется проведение мониторинга концентраций ПЭП в плазме крови — терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [14]. Более 30 лет ТЛМ применяется для контроля эффективности и безопасности ПЭП: первоначально руководства по применению ТЛМ применялись в отдельных странах, а в 2008 г. Международной лигой по эпилепсии были приняты международные практические рекомендации. В них уровень доказанности для ТЛМ ПЭП был определен как «2 — рекомендуется при назначении ПЭП» [15, 16].

Для оценки экономической эффективности новых методов диагностики и лечения широко применяются методы клинико-экономического анализа и моделирования. Моделирование — это способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств [17].

По дизайну наиболее часто встречающейся в фармакоэкономике моделью является «дерево решений». Данный вид модели подразумевает наличие нескольких альтернатив с различной вероятностью исходов. «Дерево решений» — способ математического моделирования, при котором процесс лечения представляется в виде диаграммы, иллюстрирующей вероятность каждого из исходов, а также его стоимости применительно к конкретной ситуации, при этом не учитывается временной фактор. Построение модели в виде древа решений возможно при условии анализа внутреннего содержания элементов системы; при аналогичности измеряемых показателей и количественной оценки каждого исхода; при известной вероятности каждого из достигаемых результатов при исследовании альтернативных медицинских технологий [17]. При этом возможно рассчитать стоимость каждого исхода.

Целью данной работы была фармакоэкономическая оценка тактики ведения больных, страдающих эпилепсией, с использованием терапевтического лекарственного мониторинга вальпроевой кислоты (ВК) по сравнению с традиционным подбором доз ВК с расчетом на массу тела пациента.

Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер госрегистрации 0120.0807480) на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярск). Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. В исследование пациенток включали после подписания добровольного информированного согласия. Расчеты проведены по амбулаторным картам женщин, страдающих эпилепсией, принимающих препараты ВК: в 1-й группе (n=50) — на фоне приема суточной дозы препаратов ВК, рассчитанной на массу тела пациентки, во 2-й (n=50) — на фоне приема суточной дозы препаратов ВК, подобранной на основании ТЛМ.

При расчете прямых медицинских затрат были учтены следующие расходы, связанные с оказанием медицинской помощи: стоимость основной противоэpileптической терапии препаратами ВК в течение 1 года; стоимость дополнительной терапии, назначенной в связи с развитием нежелательных побочных реакций (НПР) на фоне приема основной противоэpileптической терапии; стоимость по тарифу на оказание медицинской помощи 1 пациенту в стационаре и на 1 посещение врача невролога-эpileптолога (взяты из генерального тарифного соглашения ТФОМС Красноярского края за 2015 г.), стоимость ТЛМ ВК (700 руб.) была взята из прайса лаборатории «Инвитро» №90. Анализ прямых немедицинских затрат не проводили, так как все включенные в исследование пациентки находились под наблюдением невролога-эpileптолога и клинического фармаколога неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК), и прямые немедицинские

затраты (транспортирование пациентки в медицинскую организацию, спецодежда, питание, лабораторные материалы и др.) были приняты как одинаковые для обеих групп. Анализ не прямых затрат не проводили, так как протокол клинического исследования не предполагал сбор информации о социальном статусе пациенток; не представлялось возможным оценить затраты на оплату листов нетрудоспособности, стоимость производственных потерь и т. д.

Проведение ТЛМ во 2-й группе позволило снизить среднюю суточную дозу вальпроатов в 2 раза по сравнению с применяемой в 1-й группе, а при регистрации токсического уровня концентрации вальпроатов (у 30% больных 2-й группы) – снизить суточную дозу еще на 17,4%. Частота развития НПР составила в группах соответственно 0,3 и 0,1. Стоимость дополнительной терапии при развитии НПР учитывали как одинаковую в каждой группе. Количество посещений врача

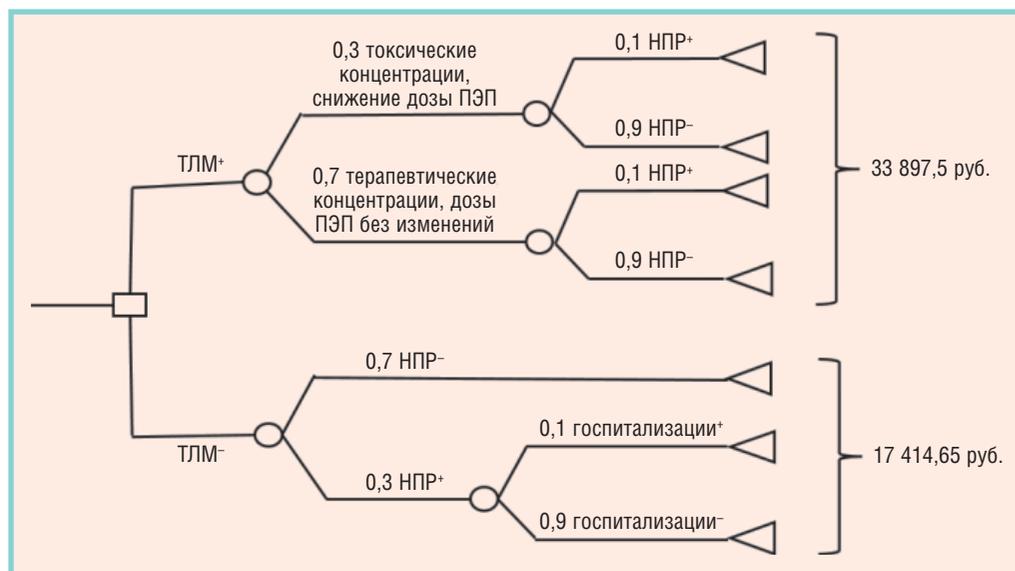
невролога-эpileптолога, количество биохимических исследований и электроэнцефалограмм (ЭЭГ) в сравниваемых группах существенно различались. Госпитализация больных для купирования обострения неврологической симптоматики отмечена у каждой 10-й пациентки 1-й группы с проявлениями НПР и отсутствовала во 2-й группе (см. таблицу).

В результате проведенного фармакоэкономического анализа методом построения «древа решений» выявлено, что стоимость медицинской помощи 1 пациентке в 1,95 раза ниже в случае проведения ТЛМ при подборе суточной дозы препаратов ВК за счет обоснованного назначения более низких суточных доз, снижения регистрации и дополнительной терапии НПР, отсутствия необходимости госпитализации пациенток и уменьшения количества посещений врача невролога-эpileптолога (см. рисунок).

Менеджмент заболевания – это способность ставить достижимые цели при оказании медицинской помощи, используя наиболее эффективные методы, обеспечивая достаточную и своевременную ресурсную помощь (финансирование) всех участников лечебного процесса и распределяя ответственность за результат [18]. Нами показано, что средняя стоимость лечения эpileпсии после внедрения ТЛМ препаратов ВК, характеризующегося довольно высокой ценой за 1 исследование, дает существенные медико-социальные преи-

Характеристика сравниваемых групп

Прямые медицинские затраты	1-я группа (без ТЛМ)	2-я группа (с ТЛМ)
Средняя суточная доза вальпроатов, мг	1200	600
Стоимость лечения вальпроатами в год, руб.	8643,2	4321,6
Частота НПР	0,3	0,1
Стоимость дополнительной терапии при развитии НПР, руб.	4537,24	4537,24
Снижение суточной дозы вальпроатов при регистрации токсических концентраций в крови, %	Нет	17,4
Стоимость тарифа на 1 исследование уровня ВК в крови, руб.	–	700
Количество проведенных рутинных ЭЭГ	4	2
Стоимость тарифа на 1 посещение врача невролога-эpileптолога, руб.	470	470
Количество посещений врача невролога-эpileптолога в год	4	2
Стоимость тарифа на медицинскую помощь в круглосуточном стационаре, руб.	32 000	32 000
Частота госпитализаций	0,03	0
Затраты на 1 пациента в год, руб.	33 897,51	17 414,65



«Древо решений» для фармакоэкономической оценки тактики ведения больных эpileпсией в группах с использованием ТЛМ ВК и при традиционном динамическом наблюдении

мушества, компенсирующие затраты на его проведение. При этом общее снижение затрат происходит за счет снижения стоимости других статей прямых расходов. Таким образом, ТЛМ является клинически и фармакоэкономически обоснованным аспектом терапевтического менеджмента эпилепсии.

## Литература

1. Hauser W., Annegers J., Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984 // *Epilepsia*. – 1993; 34 (3): 453–68.
2. Kale R. Global campaign against epilepsy: the treatment gap // *Epilepsia*. – 2002; 43 (6): 31–3.
3. Jallon P. ILAE workshop report: Epilepsy in developing countries // *Epilepsia*. – 1997; 38 (10): 1143–51.
4. McHugh J., Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2008; 83: 11–26.
5. Гуляев С.А., Архипенко И.В., Овчинникова А.А. Современные аспекты эпидемиологии эпилепсии // *Рус. журн. детской неврол.* – 2011; 1: 11–8.
6. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 2006; 1. (Прил. «Эпилепсия»): 3–7.
7. Shnyder N., Dmitrenko D., Sadykova A. и др. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia // *Med. Health Sci. J.* – 2011; 6: 35–42.
8. Sarma A., Khandker N., Kurczewski L. и др. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2016; 24 (12): 467–85.
9. Экономическое бремя эпилепсии в Российской Федерации // URL: <http://www.hta-rus.ru/research-2-1/4> (дата обращения: 11.08.2016).
10. Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В. и др. Эпилепсия у взрослых в контексте стоимости заболевания // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 2010; 110 (3): 44–7.
11. Шагрова Е.В., Орехова Н.В., Леонова М.В. и др. Структура затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией // *Рус. журн. детской неврол.* – 2012; 7 (3): 17–24.

12. Jung J., Seo H., Kim Y. et al. The economic burden of epilepsy in Korea, 2010 // *J. Prev. Med. Public Health*. – 2013; 46 (6): 293–9.

13. Chang L., Zhu B., Chang J. et al. Economic burden of disease studies in patients with epilepsy // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2012; 46 (12): 1084–7.

14. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л. и др. Применение антиконвульсантов с позиции мониторинга концентраций: современные данные // *Фарматека*. – 2014; 7: 98–103.

15. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 1997; 7: 25–31.

16. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Дмитриенко Д.В. и др. Порядок оформления и регистрации нежелательных побочных реакций противосудорожных препаратов. Метод. рекомендации / Красноярск: Оперативная полиграфия, 2016; 82 с.

17. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ / М.: Ньюдиамед, 2004; 404 с.

18. Артюхов И.П., Сакович В.А., Валик О.В. и др. Внедрение современных медицинских технологий в сердечно-сосудистую хирургию // *Сиб. мед. обозрение*. – 2014; 6: 91–9.

## THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

Associate Professor **D. Dmitrenko**<sup>1</sup>, MD; Professor **N. Shneider**<sup>1</sup>, MD; **E. Bochanova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **I. Artyukhov**<sup>1</sup>, MD; Professor **S. Zyryanov**<sup>2</sup>, MD; **O. Veselova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **S. Gusev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **T. Potupchik**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk  
<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

*Introducing the therapeutic drug monitoring of valproic acids can reduce the economic burden of epilepsy; thus this is a clinically justified and pharmaco-economic aspect of therapeutic management of the above disease.*

**Key words:** epilepsy, management, anti-epileptic drugs, therapeutic drug monitoring, pharmaco-economics.



# ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-12 / 05 / 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные вопросы современной кардиологии
- Ревматология в практике врача терапевта
- Лечение заболеваний органов дыхания
- Актуальные вопросы нефрологии в клинике внутренних болезней
- Современные аспекты гастроэнтерологической патологии
- Эндокринология в общеклинической практике
- Инновации в дерматологии
- Патопфизиология боли
- Клиническая фармакология в системе современного здравоохранения

## ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ

До 15 февраля 2017 г. – Прием заявок на доклады  
До 1 апреля 2017 г. – Прием тезисов

До 7 апреля 2017 г. – Гарантированное бронирование гостиницы  
До 17 апреля 2017 г. – Предварительная регистрация



ОО «Человек и его здоровье»  
+7 (812) 380 3155; 380 3156  
[welcomes@congress-ph.ru](mailto:welcomes@congress-ph.ru)  
[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)



ООО «Ай Си Эс»  
+7 (812) 380 3153; 380 3154  
[welcomes@congress-ph.ru](mailto:welcomes@congress-ph.ru)  
[www.medicine-congress.ru](http://www.medicine-congress.ru)