

Фармакоэкономическая оценка эффективности применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара

Курылев А.А.¹, Виллом И.А.^{1,2}, Андреев Б.В.^{1,2}, Колбин А.С.¹

¹ Санкт-Петербургский Государственный Университет

² СПб ГУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург

Резюме: цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара.

Материалы и методы. У 166 пациентов проводили определение генетических полиморфизмов CYP2D6 (*3, *4, *5, *6, *1XN), оценивали применяемые антипсихотики, корректоры экстрапирамидных нарушений (ЭПН) и другую сопутствующую терапию, дозы, путь введения, длительность терапии и частоту ЭПН. На основании этих данных была построена фармакоэкономическая модель, в рамках которой оценивали прямые затраты на госпитализацию с применением генотипирования и без него.

Результаты. Применение генотипирования полиморфизмов цитохрома P450 изофермента 2D6 перед началом психофармакотерапии является экономически обоснованной стратегией, так как позволяет получить дополнительную важную клинко-фармакологическую информацию без увеличения средней стоимости госпитализации. Стратегия с генотипированием остается экономически целесообразной, в т.ч. и в случае увеличения стоимости лабораторного анализа до 1505,40 руб., а также при разнице в длительности госпитализации между медленными и быстрыми инактиваторами не менее 6,52 дней.

Ключевые слова: CYP2D6, полиморфизм, антипсихотики, фармакоэкономика.

Определение полиморфизмов в генах ферментных систем первой фазы метаболизма лекарственных средств (ЛС) позволяет сделать выводы об активности той или иной системы детоксикации до проведения терапевтического лекарственного мониторинга [8]. Для гена цитохрома P450 изофермента 2D6 показана четкая зависимость между наличием определенных мутаций и каталитической активностью фермента, позволяющая на основании фармакогенетического тестирования определить фармакокинетические параметры, в т.ч. и антипсихотиков [16]. Проведенные многочисленные исследования в режиме контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о целесообразности применения генотипирования перед назначением антипсихотической терапии [6,12,13]. Хотя исследования с применением генотипирования в повседневной клинической практике немногочисленны, а выводы их авторов не всегда однозначны, в целом они говорят о необ-

ходимости использования генотипирования [14]. Однако в условиях ограниченного финансирования здравоохранения перед внедрением в современную клиническую практику любая медицинская технология должна показать не только свою клиническую эффективность, но также и экономическую целесообразность [1]. Фармакоэкономические исследования использования генотипирования CYP2D6 в психиатрии остаются на сегодняшний день единичными.

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара.

Материалы и методы

В исследование были включены 198 пациентов, находившихся на стационарном лечении в СПб ГУЗ «Городская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». У всех пациентов был установлен диагноз параноидная шизофрения (F 20.0).

У 166 пациентов генетическими методами была проведена идентификация аллелей *3, *4, *5, *1×N, *6 гена цитохрома P450 CYP2D6.

Исследование включало контроль проводимой терапии для каждого пациента в текущей госпитализации, а именно: применяемые антипсихотики, корректоры экстрапирамидных нарушений (ЭПН), дозы, путь введения, длительность терапии.

Поскольку для лечения применяли различные антипсихотики, с целью возможности сравнения среднесуточных доз в каждом случае проводили пересчет дозы применяемого антипсихотика в аминазиновые эквиваленты (см. табл. 2).

В исследуемой группе пациентов с различной частотой назначали: галоперидол (58%), рисперидон (9%), палиперидон (6%), оланзапин (5%), трифлуоперазин (5%). Частота применения других ЛС (арипипразол, кветиапин, амисульприд, сульпирид, зуклопентиксол, клозапин) не превышала 5% (см. табл. 2).

По результатам генетического исследования все пациенты были разделены на группы (группы сравнения), исходя из количества функционально полноценных аллелей гена CYP2D6: 0, 1 и 2 функционально полноценных аллеля соответственно. Пациенты, у которых не было ни одного функционально полноценного аллеля, составляли группу слабых инактиваторов. Частота встречаемости

Показатель	Медленные инактиваторы	Быстрые инактиваторы
Среднесуточная доза (экв.); среднее (СР) (95% доверительный интервал (ДИ))	256,70 (125,97-387,43)	456,74 (410,97-502,50)
Средняя длительность госпитализации (дни); среднее (СР) (95% доверительный интервал (ДИ))	74,46 (58,47-90,46)	55,48 (51,97-58,99)
Частота ЭПН (%)	71,43	16,33

Таблица 1. Среднесуточные дозы, средняя длительность терапии и частота ЭПН в группах сравнения.

слабых инактиваторов составила 5,4%, что соответствует данным для европейской популяции [10].

В группах сравнения оценивали следующие показатели: средняя длительность госпитализации (дни), среднесуточная доза антипсихотиков (мг/сут.), частота развития ЭПН.

Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel). При расчете некоторых параметров использовали калькуляторы, представленные по адресу www.hutchon.net.

Применяли такой показатель, как доверительный интервал (ДИ): диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рассчитанного интервала. Это утверждение близко, но не равнозначно другому: размер эффекта (который точно никогда не известен) с вероятностью в 95% лежит в пределах доверительного интервала [3].

Для оценки различий среднесуточных доз антипсихотиков, применяемых в группах, различающихся по числу функциональных аллелей CYP2D6, в анализ были включены следующие факторы: количество функциональных аллелей CYP2D6, возраст, длительность госпитализации. Различия в группах сравнения оценивали методом ковариационного анализа.

Среднесуточные дозы, средняя длительность терапии и частота ЭПН в группах сравнения приведены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в группе слабых инактиваторов наблюдалась большая длительность терапии, большая частота развития ЭПН, но при этом применяли меньшие среднесуточные дозы антипсихотиков.

На основании данных таблицы 1 была построена фармакоэкономическая модель принятия решений (см. рисунок).

При методологии клинко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ) [5]. Поскольку в настоящем исследовании не оценивали эффектив-

ность методов терапии, то был применен частный случай анализа эффективности затрат – анализ минимизации затрат. При этом из двух альтернативных стратегий наиболее выгодной признается та, затраты при применении которой наименьшие [1].

Структура модели. Модель начинали с выбора выполнения или отказа от выполнения генотипирования CYP2D6 перед началом антипсихотической терапии пациента с диагнозом шизофрении (F 20.0). Затем пациентам назначали антипсихотическую терапию и при необходимости – терапию для коррекции ЭПН. Конечными точками модели была выписка пациента из стационара.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость госпитализации, вероятность развития тех или иных событий, а также частоту осложнений. Результаты модели включали общую стоимость лечения. В таблицах 2-4 суммировали основные параметры модели и источники данных.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, средняя стоимость 1 аминазинового эквивалента с учетом частоты назначения различных антипсихотиков составляла 0,2154 руб.

Для коррекции ЭПН в РФ рекомендовано использование тригексифенидила (циклодола) в суточной дозе 2-8 мг [4]. Стоимость терапии коррекции ЭПН приведена в таблице 3.

На основании данных таблиц 1-3 был произведен расчет стоимости госпитализации 100 пациентов в случае выполнения и не-



Рисунок. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности применения генотипирования CYP2D6.

ЛС	% назначений	Аминаз экв. [7]	Доза, мг	Количество, шт.	Цена, руб. [2]	Стоимость		
						1 мг	1 экв.	1 экв. с учетом % назначений
Галоперидол	58	30	5	50	24,3	0,0972	0,0032	0,0018
Рisperидон	9	75	2	20	1387,54	34,6885	0,4625	0,0416
Оланзапин	5	30	10	28	3794	13,5500	0,4516	0,0225
Палиперидон	6	75	3	28	6387,99	76,0475	1,0139	0,0608
Трифлуоперазин	5	10	5	50	20,61	0,0824	0,0082	0,0004
Арипипразол	4	15	15	28	7349	17,4976	1,1665	0,0466
Кветиапин	4	1	100	60	2354,08	0,3923	0,3923	0,0157
Амисульприд	4	1	400	30	5383,97	0,4486	0,4486	0,0179
Сультрипид	2	0,5	200	60	1309,97	0,1091	0,2183	0,0044
Зуклопентиксол	2	4	10	100	611,33	0,6113	0,1528	0,0031
Клозапин	1	2	100	50	374,7	0,0749	0,0374	0,0004
ИТОГО:								0,2154

Таблица 2. Расчеты стоимости 1 мг аминазинового эквивалента с учетом частоты применения различных антипсихотиков.

ЛС	Среднесуточная доза, мг [4]	Форма выпуска	Цена, руб.	Стоимость 1 дня терапии, руб.
Циклодол (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)	4	табл. по 2 мг 50 шт.	51,40	2,06

Таблица 3. Стоимость терапии коррекции ЭПН.

Показатель	Без генотипирования		Генотипирование	
	медленных инактиваторов 5,4	быстрых инактиваторов 94,6	медленных инактиваторов 5,4	быстрых инактиваторов 94,6
Длительность госпитализации (дни)	74,46	55,48	55,48	55,48
Среднесуточная доза (экв.)	256,70	456,74	256,70	456,74
Частота ЭПН, %	71,43	16,33	71,43	16,33
Стоимость, руб.				
Генотипирование	0		500	
1 аминаз. экв. ЛС			0,2154	
ЛС на 1 сутки	55,29	98,38	55,29	98,38
1 койко-день без учета терапии			1410,63	
Коррекция ЭПН на 1 сутки			2,06	
Госпитализация 100 пациентов	8503306,48		8402860,60	

Таблица 4. Расчет стоимости госпитализации 100 пациентов по модели.

выполнения генетического анализа полиморфизмов CYP2D6. Результаты приведены в таблице 4.

При расчете стоимости госпитализации исходили из того, что в случае применения генотипирования лечащий врач до начала терапии получает дополнительную информацию, позволяющую провести подбор антипсихотической терапии в максимально короткий срок, таким образом, в случае применения генотипирования длительность терапии в группах быстрых и медленных инактиваторов считали равной.

Как видно из данных таблицы 4, стоимость терапии группы из 100 пациентов при выполнении им генотипирования составляла 8 402 860,60 руб. (84 028,60 руб./паци.), без генотипирования – 8 503 306,48 руб. (85 033,06 руб./паци.).

Таким образом, стратегия с применением генотипирования является более выгодной с экономической точки зрения, так как позволяет сократить затраты на госпитализацию одного пациента на 1%.

Анализ чувствительности. С целью проверки устойчивости результатов модели к изменяющимся значениям входных параметров был проведен односторонний анализ чувствительности. При проведении анализа чувствительности искусственно изменяли значение стоимости генотипирования и разницы в длительности госпитализации между группами медленных и быстрых инактиваторов. Результатом анализа чувствительности явился расчет значений параметров, при которых стоимости госпитализации для обеих стратегий становятся равными. Так, порогом стоимости анализа генотипирования, при котором затраты в обеих стратегиях уравниваются, является 1505,40 руб., что превышает исходное значение на 300%. Порогом разницы длительности госпитализации между группами является 6,52 дня, т.е. при увеличении средней длительности госпитализации в группе медленных инактиваторов по сравнению с группой быстрых инактиваторов не менее чем на 6,52 дня в среднем общие затраты на госпитализацию с выполнением генотипирования не превосходят таковые без выполнения генотипирования.

Таким образом, результаты анализа чувствительности полностью подтверждают данные основного сценария.

Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях была проведена фармакоэкономическая экспертиза целесообразности при-

менения генотипирования CYP2D6 у пациентов психиатрического стационара. В результате анализа было выявлено, что выполнение генотипирования позволяет сделать выводы о скорости первой фазы метаболизма антипсихотиков. При этом средняя стоимость госпитализации одного пациента при выполнении генотипирования ниже на 1% по сравнению со стоимостью госпитализации без выполнения генотипирования. Такие различия расцениваются нами как несущественные, таким образом, проведение генотипирования позволяет получить дополнительную клиничко-фармакологическую информацию о конкретном пациенте без увеличения затрат на пребывание пациента в стационаре. К подобному выводу недавно пришли и Herbild и соавт., сравнившие различные стратегии терапии: с использованием генотипирования и без него [11]. Авторы доказали, что достоверной разницы в прямых затратах на стационарном этапе не было. Попытка оценить фармакоэкономическую эффективность генотипирования CYP2D6 была выполнена Fleeman и соавт., однако им не удалось построить полноценную модель шизофрении с включением генотипирования, как одного из методов обследования, в виду недостаточности данных [9]. К неоднозначному выводу пришли и Rodríguez-Antona и соавт., исследовавшие экономическую эффективность генотипирования, но только в группе пациентов, принимавших исключительно рисперидон [15].

Наличие мутаций в гене CYP2D6 объясняет трудности подбора терапии и связанную с этим длительную госпитализацию лишь у части пациентов. Для полной оценки клинической и экономической целесообразности применения этой методики в повседневной практике необходимы широкие проспективные исследования.

Заключение

Применение генотипирования полиморфизмов цитохрома P450 изофермента 2D6 перед началом психофармакотерапии является экономически обоснованной стратегией, так как позволяет получить дополнительную важную клиничко-фармакологическую информацию и не увеличивает среднюю стоимость госпитализации. Стратегия с генотипированием остается экономически обоснованной, в т.ч. и при увеличении стоимости лабораторного анализа до 1505,40 руб., а также при разнице в длительности госпитализации между медленными и быстрыми инактиваторами не менее 6,52 дней.

Литература:

1. Авксентьева М.В., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьевой. М. 2004; 404 с.
2. Государственный реестр предельных отпускных цен. М.; 2012 [12.10.2012]; Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
3. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М. 1998; 347 с.
4. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. М. 2006.
5. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002, (2011/5/27).
6. Aichhorn W., Weiss U., Marksteiner J. et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. J. Psychopharmacol. 2005; 19 (4): 395-401.
7. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs. Biological. Psychiatry. 2010; 67 (3): 255-62.
8. Bertilsson L., Dahl M.L., Dalen P. et al. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53 (2): 111-22.
9. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. The pharmacogenomics journal. 2011; 11 (1): 1-14.
10. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003; 59 (4): 303-12.
11. Herbild L., Bech M., Gyrd-Hansen D. et al. Doh guidelines recommending pharmacogenetic testing of psychiatric patients affect treatment costs and the use of healthcare services? Scandinavian journal of public health. 2011; 39 (2): 147-55.
12. Fleeman N., McLeod C., Bagust A. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. 2010; 14 (3): 1-157.
13. Kohnke M.D., Griesse E.U., Stosser D. et al. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. Pharmacopsychiatry. 2002; 35 (3): 116-8.
14. Kropp S., Lichtinghagen R., Winterstein K. et al. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. Clinical laboratory. 2006; 52 (5-6): 237-40.
15. Rodriguez-Antona C., Gurwitz D., de Leon J. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. Pharmacogenomics. 2009; 10 (4): 685-99.
16. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004; 369 (1): 23-37.

INFLUENCE OF CYP2D6 POLYMORPHISMS ON THE HOSPITAL DURATION AND ANTIPSYCHOTICS SAFETY IN PSYCHIATRIC IN-PATIENTS POPULATION

Kurylev A.A.¹, Vilum I.A.^{1,2}, Andreev B.V.^{1,2}, Kolbin A.S.¹

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg city psychiatric hospital #1 n.a. P. P. Kaschenko

Abstract: to evaluate the health economics of CYP2D6 polymorphisms genotyping in in-patients population.

Materials and methods. CYP2D6 genetic polymorphisms (*3, *4, *5, *6, *1XN) were determined in 166 psychiatric in-patients. Antipsychotic drugs, EPS correctors, supporting therapy, doses, route of administration, hospital stay and EPS frequency were analyzed. Based on this data the health economic model was developed, it assesses the cost of hospital stay with and without genotyping.

Results. CYP2D6 genotyping before antipsychotic therapy was considered as cost-effective strategy as it gives the additional clinical and pharmacological information without additional costs. This strategy remains cost-effective even if the genotyping cost exceed 1505,40 RUR and also if the difference in hospital stay between poor and rapid metabolizers is not less than 6,52 days.

Key words: CYP2D6, polymorphisms, antipsychotics, health economics.