Фармакоэкономический анализ персонализированной антиагрегантной терапии пациентов с острым коронарным синдромом

Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Чернышева Е. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Аннотация. *Актуальность.* В настоящее время проблема резистентности к антиагрегантной терапии остаётся не до конца решённой, а её проявления в виде тромбоза стента вносят негативный вклад в лечение и несут значительный экономический ущерб для системы здравоохранения. Фармакогенетическое тестирование как инструмент персонализации потенциально может предотвратить затраты на дополнительное проведение повторного стентирования, что делает целесообразным проведение фармакоэкономических исследований фармакогенетических подходов к лечению. *Целью* настоящего исследования являлась фармакоэкономическая оценка имплементации фармакогенетического тестирования перед назначением антиагрегантной терапии пациентам с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. *Методы.* В нашем исследовании было выполнено построение модели дерева решений с временным горизонтом 1 год и проведён анализ «затраты-эффективность» для шести сравниваемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования с генотипированием и без него для лекарственных средств клопидогрела, тикагрелора и прасугрела. *Результаты.* Наиболее экономически выгодной стратегией со значением CER 35 577,40 руб. за 1 единицу эффективности была стратегия лечения с проведением фармакогенетического тестирования и выбором прасугрела у медленных и промежуточных метаболизаторов. Наиболее затратной стратегией было «слепое» назначение всем пациентам тикагрелора. *Заключение.* По результатам моделирования можно сделать вывод о том, что внедрение фармакогенетического тестирования перед назначением антиагрегантных препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергающимся стентированию, потенциально может снизить частоту возникновения нежелательных исходов в виде тромбоза стента и снизить общие затраты на проводимое лечение..

Ключевые слова: фармакогенетика; фармакоэкономика; антиагреганты; клопидогрел; полиморфизм гена CYP2C19

Для цитирования:
Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Чернышева Е. Н. Фармакоэкономический анализ персонализированной антиагрегантной терапии пациентов с острым коронарным синдромом. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022;(1):53–62. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-53-62
Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 18 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Pharmacoeconomic analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromer

Abdullaev MA, Kantemirova BI, Chernysheva EN
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Abstract. *Relevance.* The problem of antiplatelet therapy resistance is not fully solved, whereas its manifestations in the form of stent thrombosis cause a negative contribution in treatment and can lead to significant economic damage to the healthcare system. Pharmacogenetic testing as a personalization tool can potentially reduce the cost of treatment, which requires pharmacoeconomic research of pharmacogenetic methods. *The aim* of this study was a pharmacoeconomic evaluation of the pharmacogenetic testing implementation before the antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Methods.* In our study, a decision tree model was built with a time horizon of 1 year and a cost-effectiveness analysis was performed for six compared treatment strategies in patients with acute coronary syndrome after stent implantation with and without genotyping for the drugs clopidogrel, ticagrelor and prasugrel. *Results.* A treatment strategy with pharmacogenetic testing and the choosing of prasugrel for slow and intermediate metabolizers was the most preferred with CER 35 577.40 rubles per 1 unit of effectiveness. The most expensive strategy was the "blind" use of ticagrelor for all patients. *Conclusion.* Based on the modeling results, it can be concluded that the implementation of pharmacogenetic testing before prescribing antiplatelet drugs in patients with acute coronary syndrome undergoing stenting can potentially reduce the incidence of adverse events such as stent thrombosis and reduce the overall cost of treatment.

Keywords: pharmacogenetics; pharmacoeconomics; antiplatelet drugs; clopidogrel; CYP2C19 gene polymorphism

For citations:
Abdullaev MA, Kantemirova BI, Chernysheva EN. Pharmacoeconomic analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2022;(1):53–62. (In Russ). https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-53-62
Received: December 09, 2022. **Accepted:** December 18, 2022. **Published:** December 25, 2022

Введение / Introduction

Внедрение фармакогенетического тестирования (ФГТ) в процесс подбора фармакотерапии может помочь оптимизировать выбор лекарственных препаратов (ЛП) для достижения лучших результатов лечения у пациентов за счёт повышения эффективности терапии и предотвращения нежелательных побочных реакций (НПР). Приблизительно 7 % всех препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), имеют определённые рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США), которые на данный момент представлены для 19 генов [1]. Проведённые ранее рандомизированные клинические исследования (РКИ), в том числе и представленные в крупных метаанализах, убедительно доказали фармакоэкономическое и клиническое преимущество использования методов фармакогенетики в клинической практике, которое обычно выполняется перед длительным назначением ЛП.

По данным зарубежной литературы, в некоторых медицинских центрах ФГТ по гену *CYP2C19* применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с целью подбора антитромбоцитарной терапии [2]. Носители определённых аллелей гена *CYP2C19*, формирующих медленный и промежуточный тип метаболизаторов по фенотипу, ввиду низкой активности фермента *CYP2C19* находятся в группе риска по развитию клинической резистентности к клопидогрелу. При этом наличие *CYP2C19*2* аллели делает бесполезным применение даже двойной дозы клопидогрела [3].

В России так же, как и во всём мире, проводится изучение вклада носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* в исход антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС после стентирования. По результатам первого метаанализа отечественных исследований фармакогенетических аспектов применения клопидогрела, проведённого в 2015 году, был сделан вывод о том, что наличие полиморфизма *CYP2C19*2* (*rs4244285*) достоверно повышало риск развития таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, транзиторная ишемическая атака [4]. Развитие тяжёлых побочных реакций на фоне резистентности к антиагрегантной терапии, в частности тромбоза стентов, потребовало проведения повторного высокотехнологического вмешательства и дополнительных затрат для здравоохранения.

Считаем, что широкая имплементация ФГТ в клиническую практику требует обоснования с предварительным проведением фармакоэкономического анализа, который позволяет оценить рациональность определённой стратегии лечения. Фармакоэкономические исследования генотипирования при назначении антиагрегантных препаратов у пациентов с ОКС проводятся во всём мире [5–8]. Обзор экономических исследований по оценке применения генотипирования с целью персонализированного назначения ЛП показал, что около 57 % видов фармакогенетических технологий были экономически оправданными, среди них в общей сложности 30 % были экономически эффективными при приемлемых дополнительных затратах, а 27 % являлись менее затратными [9]. В Российской Федерации также выполнялись исследования по экономической оценке имплементации ФГТ при лечении антиагрегантными препаратами. Рациональность применения ФГТ у стентируемых пациентов изучалась в Челябинской области в 2016 году *Барышевой В. О.* Проведённый анализ влияния на бюджет показал, что предварительное проведение ФГТ у пациентов перед назначением антиагрегантной терапии после установки стента позволило бы сэкономить 3,56 млн рублей в год [10].

Медицинской общественностью достаточно широко обсуждена проблема этнической и территориальной специфичности в распределении частот полиморфных аллелей гена *CYP2C19* [3, 11, 12]. По данным зарубежных исследований, вариабельность частот встречаемости полиморфных аллелей, влияющих на клиническую эффективность клопидогрела, составляет от 10 до 32,5 % [13, 14]. В 2011 году в Астраханском регионе проводилась оценка частоты распространённости аллельных вариантов *CYP2C19* у представителей различных этнических групп. Результаты исследования показали этническую специфичность в распределении полиморфных аллелей и соответствующих генотипов гена *CYP2C19* [15].

В 2021 году по Астраханской области (АО) были получены результаты одномоментного фармакогенетического исследования влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС. Было установлено, что частота встречаемости полиморфных аллелей и соответствующих генотипов *CYP2C19*2/*3* (*rs4244285*, *rs4986893*), влияющих на эффективность клопидогрела, составляет 27 % [16]. В то же время фармакоэкономической оценки проведения ФГТ по *CYP2C19* у больных с ОКС в АО ранее не проводилось.

Принимая во внимание территориальную специфичность частоты встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19*, влияющих на антиагрегантную терапию, а также учитывая различия регионального ценообразования лекарств, считаем, что проведение фармакоэкономической оценки ФГТ у стентируемых пациентов, проживающих на территории АО, является актуальной задачей.

Материал и методы исследования / Material and methods of research

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 14.04.2021). В пилотном, обсервационном, одномоментном исследовании приняли участие 77 пациентов с ОКС, которым потребовалось ЧКВ в условиях ФЦССХ г. Астрахани и сосудистого центра ГКБ № 3 им. С. М. Кирова (г. Астрахань), в период с октября 2020 г. по май 2021 г.

Частота встречаемости исследуемых аллелей гена *CYP2C19*2/*3/*17* (*rs4244285*, *rs4986893*, *rs12248560*) изучалась с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Детекция аллельных вариантов *CYP2C19*2/*3/*17* у пациентов с ОКС осуществлялась с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Построение структуры экономической модели исследования / Building the structure of the economic research model

Учитывая одновременный анализ шести вариантов лечения, для оценки экономической эффективности было принято решение об использовании модели дерева решений (рис. 1), как наиболее оптимального варианта моделирования, учитывающего различные виды затрат, включая затраты на коррекцию осложнений. Модель строилась для следующих стратегий лечения:

– фармакотерапия с ФГТ со сменой на тикагрелор («ФГТ-1»);

– фармакотерапия с ФГТ со сменой на прасугрел («ФГТ-2»);

– фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на тикагрелор («Клопидогрел-1»);

– фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на прасугрел («Клопидогрел-2»);

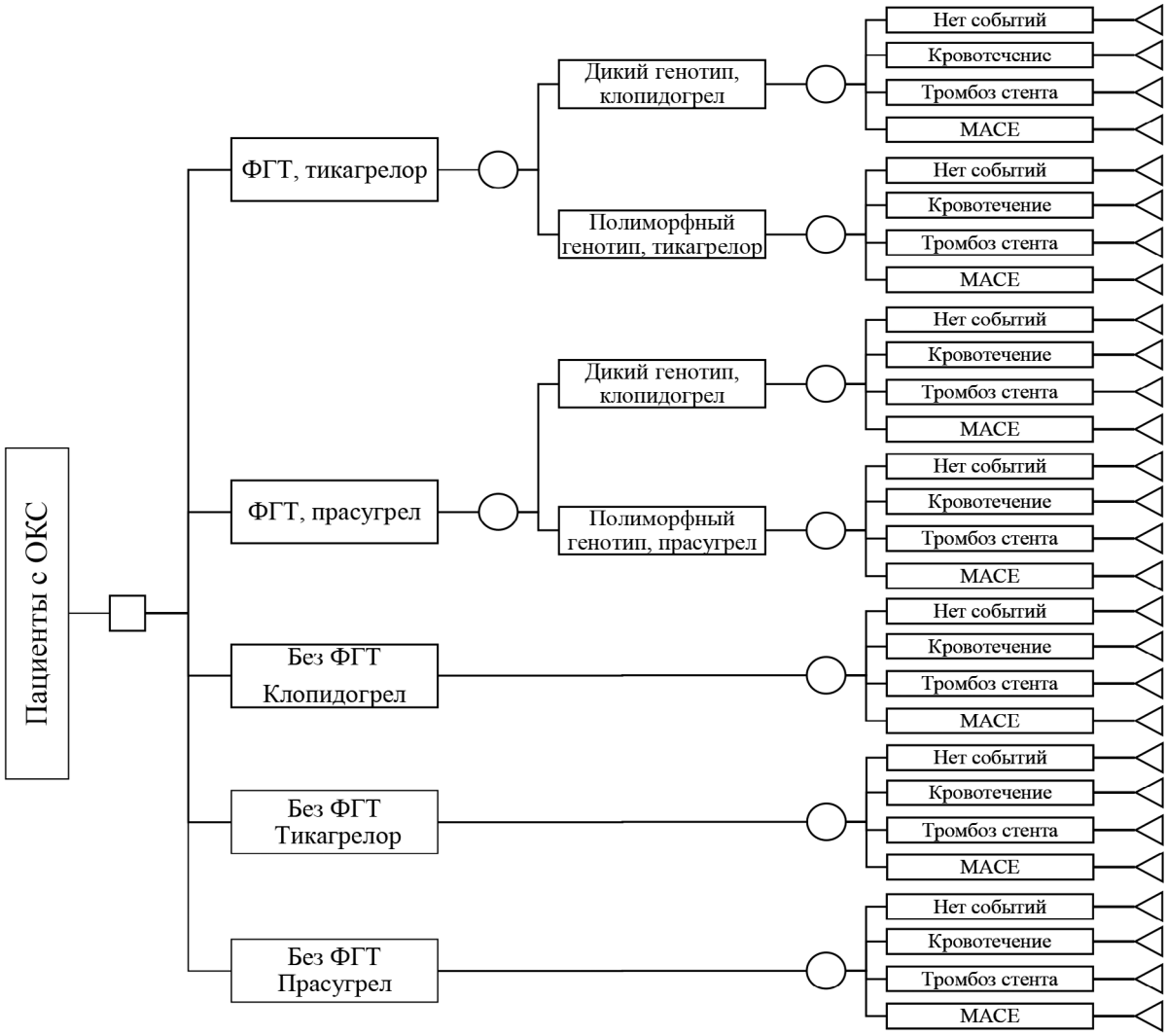

Рис. 1. Модель дерева решений, используемая в расчёте затрат для анализа «затраты-эффективность»
Fig. 1. Decision tree model used in cost calculation for cost-effectiveness analysis

– фармакотерапия без ФГТ тикагрелором («Тикагрелор»);

– фармакотерапия без ФГТ прасугрелом («Прасугрел»).

В качестве временного горизонта моделирования был выбран период в 12 месяцев, как максимальный период развития возможных осложнений на фоне антиагрегантной терапии. Количество пациентов в модели для каждой исследуемой стратегии было 100. Для построения модели были использованы данные исследования по изучению частоты встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19* в АО, которые были проведены нами ранее [16]. Использованные величины частот представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распространённость частоты встречаемости генотипов *CYP2C19* в Астраханской области

Table 1

Prevalence of the frequency of occurrence of *CYP2C19* genotypes in the Astrakhan region

Ген	Аллель	Частота распределения в популяции, % (n = 59)
*CYP2C19*2/*3* (*rs4244285*, *rs4986893*)	GG	73 % (43 человека)
	GA+AA	27 % (16 человек)

Методика сравнения стратегий лечения / Methodology of treatment strategies comparison

Для оценки моделируемых стратегий лечения применялся вид фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis) с расчётом коэффициента экономической эффективности (CER) по формуле [9, 17]:

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Ef_i},$$

где *CERi* — коэффициент «затраты-эффективность» сравниваемых альтернативных технологий;

Costi — затраты, ассоциированные со сравниваемыми стратегиями лечения;

Efi — эффективность сравниваемых стратегий лечения. Наиболее выгодной считалась та стратегия лечения, которой соответствует наименьшее значение *CER*.

Интерпретация результатов проводилась с помощью расчёта показателей приращения эффективности затрат, или инкрементного показателя экономической эффективности (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), по формуле [18]:

$$ICER = \frac{Cost_H - Cost_C}{Ef_H - Ef_C},$$

где *ICER* — инкрементный показатель экономической эффективности;

CostH — затраты на новую стратегию лечения;

CostC — затраты на стандартную стратегию;

EfH — эффективность новой стратегии лечения;

EfC — эффективность стандартной стратегии лечения.

Полученные результаты инкрементного анализа были представлены в системе координат с целью оценки наиболее экономически выгодных стратегий.

Характеристика гипотетической когорты / Characteristics of a hypothetical cohort

Моделируемая когорта состояла из 600 пациентов в возрасте 60±10 лет (как наиболее часто встречающаяся возрастная группа пациентов с ОКС по результатам наших исследований). Нами было принято решение не делить пациентов на группы с подъёмом сегмента ST или без него, поскольку эта особенность не влияла на эффект прасугрела или тикагрелора и на частоту возникновения первичной конечной точки в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) TRITON-TIMI 38 и PLATO [19–22].

Расчёт затрат и эффективности стратегий лечения / Calculation of costs and effectiveness of treatment strategies

В модели рассчитывались прямые затраты на медикаментозную терапию с назначением каждого из анализируемых ЛП, согласно рекомендациям Общества кардиологов. Рассчитанные затраты на 1 пациента в год для различных ЛП представлены в табл. 2. Стоимость для лекарственных препаратов определялась с помощью открытых источников информации, таких как apteka.ru (Сервис «Аптека.ру» [Электронный ресурс]. URL: apteka.ru), где была осуществлена выборка данных по Астраханской области.

Таблица 2

Стоимость лечения различными антиагрегантными препаратами в Астраханской области

Table 2

The cost of treatment with various antiplatelet drugs in the Astrakhan region

МНН / торговое наименование	Фасовка, таб. п.п.о	Дозировка, мг	Суточная доза, мг	Стоимость 1 упаковки, руб.	Стоимость за 12 месяцев, руб.
Клопидогрел / «Плавикс»	100	75 мг	75 мг	3 022	12 087
Тикагрелор / «Бриллинта»	56	90 мг	180 мг	5 143	71 995
Прасугрел / «Эффиент»	28	10 мг	10 мг	4 823	67 516

После проведения ФГТ, пациентам со сниженной функцией *CYP2C19* (промежуточные и медленные аллели гена *CYP2C19*2/*3*) назначались тикагрелор или прасугрел, активность которых не зависела от активности фермента *CYP2C19*. У носителей «дикого» варианта гена с сохранённой функцией фермента *CYP2C29* применялся клопидогрел.

В качестве оценки эффективности в моделируемых стратегиях лечения использован анализ частоты развития неблагоприятных конечных точек: кровотечений, тромбоза стента и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (в зарубежной литературе MACE), полученных по результатам крупных РКИ — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть [23–25]. Самым эффективным лечением были случаи без развития конечных точек.

В группах пациентов без ФГТ, для проведения фармакоэкономического анализа, в расчёт брались случаи с развитием тромбоза стентов, потребовавших смены дезагрегантной терапии, а также частота встречаемости медленных и промежуточных метаболизаторов, по данным АО (27 %), гипотетически влияющая на частоту развития резистентности к клопидогрелу. Помимо этого, для каждой стратегии лечения были рассчитаны затраты на стационарную помощь и коррекцию кровотечений и MACE. Тромбоз стента является одним из серьёзных нежелательных событий на фоне антиагрегантной терапии, его возникновение требует нового высокотехнологического вмешательства и дополнительных затрат на проведение повторной операции. В предлагаемых нами стратегиях (см. рис. 1) «Клопидогрел-1», «Клопидогрел-2» была использована фактическая частота развития тромбоза стента у пациентов с ОКС в Астраханском регионе, полученная в ходе одномоментного клинико-анамнестического анализа, которая составила 9,1 %. Стоимость хирургического вмешательства, стационарной помощи при кровотечениях и MACE определялась по тарифам на виды медицинской помощи, включая высокотехнологичную, включённые в базовую программу обязательного медицинского страхования по Астраханской области за 2021 год (ТФОМС АО. Тарифы ОМС по Астраханской области на 2021 год [Электронный ресурс]. URL: https://astfond.ru/oms/tarify/2021/) (табл. 3).

На последнем этапе нами был проведён двухфакторный анализ чувствительности полученных результатов значений CER с шагом ±50 % показателей: стоимость ФГТ, частота обнаружения медленных и промежуточных метаболизаторов в группе пациентов с ОКС.

Нормативная база и программное обеспечение / Regulatory framework and software

Построение модели и расчёты анализа в исследовании выполнялись в соответствии с существующей методологией [26] с применением пакета программ Microsoft Excel и регламентированы приказом МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико-экономические исследования. Общие положения"» (Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (утв. Приказом Минздрава России от 27.05.2002 № 163) [Электронный ресурс] // Спра-

Таблица 3

Параметры, использованные при расчёте затрат на построение модели

Table 3

Parameters used in calculating the cost of building the model

Наименование	Стоимость, руб.		
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца (баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды))	163 507,00		
Расчётная стоимость стационарной помощи по профилю «гематология»	21 397,74		
Расчётная стоимость стационарной помощи по профилю «кардиология»	24 454,56		
Проведение 1 ФГТ (из расчёта на 100 проб)	300		
Стратегия лечения	**Частота развития неблагоприятных событий (на 10 000 человек)**		
	MACE	**Тромбоз стента**	**Кровотечение**
«ФГТ-1»	0,082	0,0104	0,0177
«ФГТ-2»	0,082	0,0104	0,0177
«Клопидогрел-1»	0,096	0,091	0,0165
«Клопидогрел-2»	0,096	0,091	0,0165
«Тикагрелор»	0,082	0,0104	0,0205
«Прасугрел»	0,082	0,0104	0,0205

вочно-правовая система «КонсультантПлюс»). Согласно рекомендациям проведения дисконтирования в фармакоэкономических исследованиях, оно проводится в том случае, когда временной горизонт модели превышает один год [27]. В связи с тем, что в настоящей модели временной горизонт модели составил один год, нами в ходе анализа дисконтирование цен не применялось.

Результаты / Results

По результатам моделирования (табл. 4) было выявлено, что наиболее затратной стратегией лечения является стратегия назначения тикагрелора всем пациентам без предварительного проведения ФГТ, в то время как проведение ФГТ и выбор прасугрела у носителей медленных аллелей (*rs4244285*) имели наименьшие затраты (разница со стратегией ФГТ обоснованного назначения тикагрелора составила 120 922,2 руб.). По-видимому, это можно объяснить более низкой розничной ценой прасугрела по сравнению с тикагрелором.

После размещения результатов инкрементного анализа в системе координат (рис. 2), нами было установлено, что во втором квадранте расположились стратегии с применением генотипирования, т. е. они являлись доминантными (менее затратными и более эффективными). Стратегии без генотипирования и назначение лекарственных средств тикагрелора

Таблица 4

Основные результаты анализа «затраты-эффективность»

Table 4

The main results of the cost-effectiveness analysis

Стратегия лечения	Затраты, руб.	Эффективность (количество случаев без конечной точки)	CER	Инкрементные показатели		ICER
				Затраты, руб.	Эффективность	
«ФГТ-1»	3 286 954,89	88,99	36 936,23	–34 632,71	2,19	–15 814,03
«ФГТ-2»	3 166 032,69	88,99	35 577,40	–155 554,91	2,19	–71 029,64
«Клопидогрел-1»	3 321 587,61	86,80	38 267,14	–	13,20	–
«Клопидогрел-2»	3 280 832,35	86,80	37 797,61	–40 755,26	0	–
«Тикагрелор»	7 636 244,86	88,71	86 080,99	4 314 657,25	1,91	2 258 982,85
«Прасугрел»	7 188 384,86	88,71	81 032,41	3 866 797,25	1,91	2 024 501,18

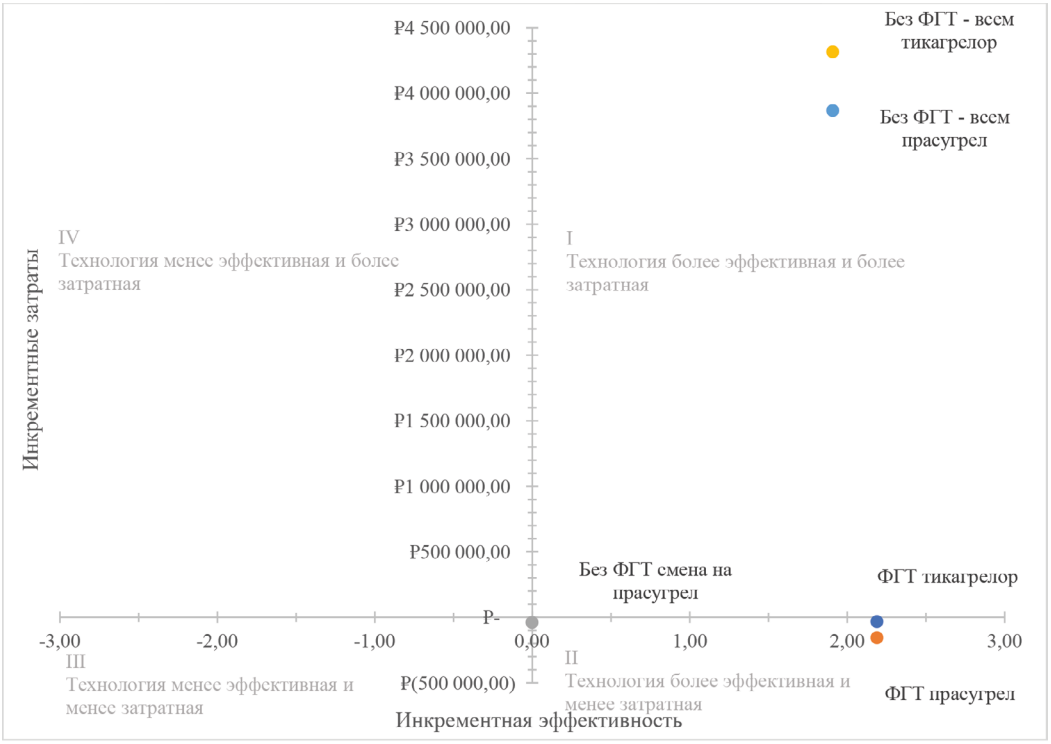

Рис. 2. Результаты инкрементного анализа «затраты-эффективность» в системе координат
Fig. 2. Results of incremental cost-effectiveness analysis in the coordinate system

Таблица 5

Результаты анализа чувствительности полученных результатов исследования

Table 5

Results of sensitivity analysis of the obtained research results

Стратегия	Показатель	Диапазон изменения, %	Стоимость ФГТ		
			–50	0	+50
			Значения CER, руб.		
«ФГТ-1»	Количество медленных метаболизаторов	–50	27 342,85	27 511,41	27 679,97
«ФГТ-2»			26 688,60	26 857,16	27 025,71
«Клопидогрел-1»			27 302,00	27 302,00	27 302,00
«Клопидогрел-2»			27 078,07	27 078,07	27 078,07
«Тикагрелор»			86 080,99	86 080,99	86 080,99
«Прасугрел»			81 032,41	81 032,41	81 032,41
«ФГТ-1»		0	36 767,67	36 936,23	37 104,79
«ФГТ-2»			35 408,84	35 577,40	35 745,96
«Клопидогрел-1»			38 267,14	38 267,14	38 267,14
«Клопидогрел-2»			37 797,61	37 797,61	37 797,61
«Тикагрелор»			86 080,99	86 080,99	86 080,99
«Прасугрел»			81 032,41	81 032,41	81 032,41
«ФГТ-1»		+50	45 519,29	45 687,85	45 856,41
«ФГТ-2»			43 506,21	43 674,77	43 843,33
«Клопидогрел-1»			48 449,06	48 449,06	48 449,06
«Клопидогрел-2»			47 751,47	47 751,47	47 751,47
«Тикагрелор»			86 080,99	86 080,99	86 080,99
«Прасугрел»			81 032,41	81 032,41	81 032,41

и прасугрела всем пациентам расположились в 1-м квадранте, т. е. они были более затратными и более эффективными по сравнению со стратегией без проведения генотипирования.

По результатам двухфакторного анализа чувствительности из табл. 5 видно, что полученные в ходе моделирования величины CER устойчивы при одномоментном изменении стоимости ФГТ и количества медленных/промежуточных метаболизаторов на ±50 %.

Обсуждение / Discussion

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества тикагрелор является препаратом выбора для двойной антиагрегантной терапии, в то время как клопидогрел показан в случаях недоступности или наличия противопоказаний к применению тикагрелора и прасугрела (Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. 2020 [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf). Однако по данным независимого российского регистра ОКС — РЕКОРД-3, — клопидогрел является лидирующим препаратом для назначения у пациентов с ОКС в России (клопидогрел в 71 % случаев применяется стационарно, в 69 % даётся рекомендация о его назначении при выписке из стационара; для тикагрелора 14 и 11 % соответственно), что, вероятно, обусловлено более низкой частотой развития геморрагических осложнений при применении клопидогрела [28]. Ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов с ОКС в АО при изучении распространённости вариаций *CYP2C19* также показал лидирующие позиции в назначении клопидогрела. Ввиду высокой частоты встречаемости полиморфных генотипов гена *CYP2C19*, назначение клопидогрела без определения генетического статуса пациента может приводить к недостаточному антиагрегантному эффекту клопидогрела у медленных и промежуточных метаболизаторов, что в конечном итоге влияет на исходы лечения и повышает риск развития тромбоза стента.

Моделирование, проводимое в ходе нашего исследования, помогло выявить наиболее затратные стратегии антиагрегантной терапии. Так, наибольшее количество затрат при несколько большей эффек-

тивности пришлось на терапию тикагрелором у всех пациентов гипотетической когорты — 7,64 млн руб. (см. табл. 4), что во многом зависело от стоимости тикагрелора, который зарегистрирован в РФ только под оригинальным торговым наименованием. Схожий результат был получен в исследовании команды учёных из США под руководством *Kazi DS* [28], в котором терапия тикагрелором была также наиболее затратным вариантом лечения (суммарные затраты на лечение — 183 531 $).

Говоря об экономической эффективности лечения, следует отметить, что в нашем исследовании вариант назначения антиагрегантной терапии с предварительным проведением генотипирования является более выгодным, а именно стратегии: «ФГТ-1» и «ФГТ-2» с CER: 36 936,23 руб. и 35 577,40 руб. соответственно. В стратегиях без проведения ФГТ вследствие развития тромбоза стента увеличивались затраты на повторное хирургическое вмешательство. В системе координат (см. рис. 2) стратегии с предварительным генотипированием также расположились во 2-м квадранте, иначе говоря, являлись доминантными.

Также примечательно, что в литературных источниках чаще всего встречаются данные об экономической эффективности стратегий с ФГТ, при которых препаратом выбора у медленных метаболизаторов является тикагрелор [29, 30]. Однако, по результатам нашего исследования, более экономически оправданным был выбор прасугрела. Такой результат можно обосновать разницей в цене на ЛП в различных странах и регионах, что в конечном итоге влияет на суммарные затраты фармакотерапии.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Основные показатели, используемые в моделировании настоящего исследования, были получены из научных литературных источников, что, вероятно, могло повлиять на точность результатов исследования. В настоящем исследовании были учтены только прямые медицинские затраты на лечение и коррекцию осложнений, для наиболее точных результатов необходим учёт и непрямых видов затрат.

Заключение / Conclusion

Учитывая риск развития осложнений на фоне резистентности к клопидогрелу, препаратами выбора в настоящее время у пациентов с ОКС, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, являются тикагрелор и прасугрел. Однако, по причине высокой стоимости данных ЛП, они не всегда являются доступными, что делает клопидогрел по-прежнему наиболее назначаемым лекарственным средством у таких пациентов. Кроме того, учитывая большую частоту встречаемости полиморфизма гена *CYP2C19* у больных с ОКС в АО, существует риск снижения клинической эффективности клопидогрела, что может привести к тромбоэмболическим осложнениям. В то же время анализ литературных источников позволяет сделать вывод, что клопидогрел останется наиболее часто назначаемым препаратом, ввиду наименьшей частоты развития геморрагических осложнений [28]. Существенно снизить частоту встречаемости клинической резистентности клопидогрела можно путём применения методик фармакогенетики.

По результатам моделирования нами было выявлено, что более экономически выгодной стратегией является назначение антиагрегантных средств с предварительным проведением ФГТ у всех пациентов, с последующим выбором у медленных и промежуточных метаболизаторов по гену CYP2C19 лекарственного средства прасугрела или тикагрелора (CER 36 936,23 руб. и 35 577,40 руб. соответственно), в то время как наименее выгодной была стратегия слепого назначения тикагрелора всем пациентам из группы исследования (CER 86 080,99 руб. за 1 единицу эффективности).

Считаем, что предварительное проведение ФГТ перед назначением антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, нуждающихся в ЧКВ, само по себе является экономически оправданным мероприятием, так как позволяет за счёт персонализированного назначения антиагрегантной терапии снизить риск развития НПР в виде тромбоза стентов и уменьшить потенциальные затраты, связанные с повторным проведением ЧКВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ/ ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Научное исследование осуществлено за счёт средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом», годы выполнения 2021–2023 гг.

Funding. The scientific research was carried out at the expense of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of algorithms for the personalized appointment of antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome", years of implementation 2021–2023.

Участие авторов. *Абдуллаев М. А.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Кантемирова Б. И.*, *Чернышева Е. Н.* — консультационная и методическая помощь при написании рукописи статьи.

Participation of authors. *Abdullaev MA* — model development, analysis and interpretation of results, text writing; *Kantemirova BI*, *Chernysheva EN* — consulting and methodological assistance in writing the manuscript of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0001-7374-2660
ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Кантемирова Бэла Исмаиловна
e-mail: belakantemirova@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0003-3278-2556
д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Чернышева Елена Николаевна
e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0001-8884-1178
д. м. н., доцент, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Abdullaev Musalitdin A.
Corresponding author
e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0001-7374-2660
assistant of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russia

Kantemirova Bela I.
e-mail: belakantemirova@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0003-3278-2556
Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russia

Chernysheva Elena N.
e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru
ORCID ID: https://orcid.org//0000-0001-8884-1178
Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Cardiology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russia

Список литературы / References

1. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jan;107(1):171–175. DOI: 10.1002/cpt.1651

2. Dong OM, Wheeler SB, Cruden G, Lee CR, Voora D, Dusetzina SB, Wiltshire T. Cost-Effectiveness of Multigene Pharmacogenetic Testing in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention. *Value Health*. 2020 Jan;23(1):61–73. DOI: 10.1016/j.jval.2019.08.002

3. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, Kisor DF, Limdi NA, Lee YM, Scott SA, Hulot JS, Roden DM, Gaedigk A, Caudle KE, Klein TE, Johnson JA, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Nov;112(5):959–967. DOI: 10.1002/cpt.2526

4. Чернов А. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;(2):19–23. [Chernov AA, Mirzaev KB, Sychev DA. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015;(2):19–23. (In Russ).].

5. Patel V, Lin FJ, Ojo O, Rao S, Yu S, Zhan L, Touchette DR. Cost-utility analysis of genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention. *Pharm Pract* (Granada). 2014 Jul;12(3):438. DOI: 10.4321/s1886-36552014000300007

6. Borse MS, Dong OM, Polasek MJ, Farley JF, Stouffer GA, Lee CR. CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics.* 2017 Aug;18(12):1155–1166. DOI: 10.2217/pgs-2017-0075

7. Fu Y, Zhang XY, Qin SB, Nie XY, Shi LW, Shao H, Liu J. Cost-effectiveness of CYP2C19 LOF-guided antiplatelet therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics*. 2020 Jan;21(1):33–42. DOI: 10.2217/pgs-2019-0050

8. Wang Y, Yan BP, Liew D, Lee VWY. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 *2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics J*. 2018 Jan;18(1):113–120. DOI: 10.1038/tpj.2016.94

9. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017 Oct;17(5):395–402. DOI: 10.1038/tpj.2017.21

10. Барышева В. О. Оценка рациональности применения фармакогенетического тестирования на клопидогрел при стентировании. *Медицинская наука и образование Урала.* 2016;17(2):116–119. [Barysheva VO. Preceding stenting clopidogrel pharmacogenetic testing rationality evaluation. *Medical science and education in the Urals*. 2016;17(2):116–119. (In Russ).].

11. Сычёв Д. А., Шуев Г. Н., Торбенков Е. С., Адриянова М. А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adrijanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–68. (In Russ).].

12. Мирзаев К. Б., Федоринов Д. С., Иващенко Д. В., Сычёв Д. А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома Р450 и мембранных транспортёров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393–406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(3):393–406. (In Russ).]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406

13. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, Goodman SG, Weinshilboum RM, Wang L, Baudhuin LM, Lerman A, Hasan A, Iturriaga E, Fu YP, Geller N, Bailey K, Farkouh ME. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Apr;12(4):e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811

14. Brown SA, Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *J Pers Med*. 2018 Jan 30;8(1):8. DOI: 10.3390/jpm8010008

15. Кантемирова Б. И., Тимофеева Н. В., Сычёв Д. А. и др. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;6(3):136–42. [Kantemirova BI, Timofeeva NV, Sychev DA, et al. A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the Astrakhanian region. *Astrakhan Medical Journal.* 2011;6(3):136–142. (In Russ).].

16. Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Орлова Е. А. и др. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022;6-2(120):156–159. [Abdullaev MA, Kantemirova BI, Orlova EA, et al. Pharmacoeconomic aspects of personalized treatment of patients suffering from acute coronary syndrome: regional analysis. *International Research Journal*. 2022;6-2(120):156–159. (In Russ).]. DOI: 10.23670/IRJ.2022.120.6.060

17. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;5(4):3–8. [Yagudina RI, Kulikov AYu, Metelkin IA. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomics. *Farmakoekonomika*. 2012;5(4):3–8. (In Russ).].

18. Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Стюарт Х. Д. Интерпретация результатов оценки медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;4(18):19–28. [Djalalov SCh, Djalalova DH, Hoch DS. Interpreting the Results of Health Technology Assessment. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014;4(18):19–28. (In Russ).].

19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482

20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327

21. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L; PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):283–293. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7

22. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 1;116(5):809–817. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.058

23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):354–362. DOI: 10.1056/NEJMoa0809171

24. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2553–2560. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851949

25. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost*. 2010 Aug;8(8):1678–1684. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03923.x

26. Song YY, Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Apr 25;27(2):130–135. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.215044

27. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2009;2(4):10–13. [Yagudina RI, Kulikov AYu, Serpik VG. Discounting for pharmacoeconomic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2009;2(4):10–13. (In Russ).].

28. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;4:16–24. [Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiia*. 2016;4:16–24. (In Russ).]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24

29. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, Dudley RA, Mell MW, Rhee C, Moshkevich S, Boothroyd DB, Owens DK, Hlatky MA. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):221–232. DOI: 10.7326/M13-1999

30. Kim K, Touchette DR, Cavallari LH, Ardati AK, DiDomenico RJ. Cost-Effectiveness of Strategies to Personalize the Selection of P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Oct;33(5):533–546. DOI: 10.1007/s10557-019-06896-8