

На правах рукописи

АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД ПАРДАБОЕВИЧ

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ
ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ПА ФАКТОРА ДАБИГАТРАНА
ЭТЕКСИЛАТА: ЭТНИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Волгоград, 2020 г.

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Сычев Дмитрий Алексеевич

Научный консультант:

доктор биологических наук, доцент
Гришина Елена Анатольевна

Официальные оппоненты:

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слободенюк Елена Владимировна – доктор биологических наук, доцент, декан факультета фармации и биомедицины ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Фибрилляция предсердий (ФП) остаётся одной из наиболее распространённых форм аритмии сердца [Chugh S.S. et al., 2014]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) обладают сопоставимой, и в некоторых случаях, большей эффективностью и безопасностью, по сравнению с традиционной терапией препаратами из группы антагонистов витамина К (АВК) при профилактике кровотечений и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП [Напалков Д.А., 2015]. Несмотря на стабильный профиль фармакокинетики, у ПОАК сохраняется проблема значительной межиндивидуальной вариабельности концентраций в определённых популяциях [Reilly P.A. et al., 2014; Van Ryn J. et al., 2010; Hawes E.M. et al., 2013; Gulilat M. et al., 2017; Testa S. et al., 2016; Paskaleva I. et al., 2017; Steiner T. et al., 2018], что может быть ассоциировано с повышенным риском кровотечений или недостаточным уровнем антикоагулянтного эффекта. На протяжении последнего десятилетия ведутся активные работы по определению генетических маркёров вариабельности фармакокинетических параметров ПОАК. Однако, значимых результатов удалось достичь лишь для дабигатрана этексилата (ДЭ). Показано, что носительство полиморфизма *rs2244613* гена гидролазы CES1 значимо ассоциировано со снижением концентрации активного метаболита ДЭ, что опосредует снижение риска развития кровотечений [Pare G. et al., 2013; Dimatteo C. et al., 2016]. Данный маркёр является перспективным кандидатом для разработки алгоритмов персонализации режима дозирования дабигатрана. В условиях высокой генетической гетерогенности российской популяций и ограниченности финансовых ресурсов в системе здравоохранения разработка таких алгоритмов требует более детального изучения этнических особенностей популяций с оценкой экономической целесообразности применения подобных подходов.

Степень разработанности проблемы

Согласно рандомизированному клиническому исследованию (РКИ) RE-LY уровень равновесной концентрации дабигатрана коррелирует с риском развития ишемического инсульта и кровотечений, также на кинетику оказывают значительное влияние возраст, параметры функции почек и вес пациента [Connolly S.J. et al., 2009]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют о возможной значительной вариации равновесных концентраций дабигатрана между пациентами [Reilly P.A. et al., 2014; Van Ryn J. et al., 2010; Hawes E.M. et al., 2013]. Данные аспекты остаются лимитирующими факторами при выборе дозы дабигатрана. По решению врача сниженную более безопасную дозу (110 мг) могут получать пациенты с ФП пожилого возраста (≥ 80 лет), пациенты с высоким риском кровотечений, с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 – 50

мл/мин) и одновременно принимающие ингибиторы P-гликопротеина [Steffel J. et al., 2018]. Использование генотипирования по *rs2244613* в перспективе может служить ещё одним инструментом персонализации терапии дабигатраном [Ašić A. et al., 2018]. Но, следует отметить, результаты немногочисленных исследований данного полиморфизма [Sychev D.A. et al., 2018; Мещеряков Ю.В., 2017; Tomek A. et al., 2018; Sychev D.A. et al., 2020] остаются не в полной мере соответствующими выводам субисследования RE-LY [Pare G. et al., 2013]. С другой стороны, абсолютно большая часть клинических и фармакогенетических исследований дабигатрана проводилась среди популяций европейского происхождения. Это ключевой момент, поскольку генетические факторы, определяющие эффективность и безопасность препарата, могут иметь совершенно иную частоту среди других популяций. На данный момент остаётся открытым вопрос о распространённости аллельного варианта *rs2244613* в этнических группах отличных от европейских популяций, что особенно актуально в виду высокого этнического разнообразия населения России.

Цель исследования: оценка возможности персонализации режимов дозирования ингибитора IIa фактора свертывания крови дабигатрана этексилата на основании фармакогенетического, этнического и клинико-экономического анализа.

Задачи исследования:

1. На основе мета-анализа отечественных и зарубежных исследований оценить влияние носительства полиморфизма *rs2244613* гена CES1 на риск развития кровотечений на фоне приёма дабигатрана этексилата;
2. На основе мета-анализа отечественных и зарубежных исследований оценить влияние носительства полиморфизма *rs2244613* гена CES1 на концентрацию дабигатрана этексилата у пациентов на фоне приёма препарата;
3. Изучить характер и частоту распределения аллельного варианта *rs2244613* гена CES1 среди представителей 12 этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации: русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев, осетин, марийцев, чуваш, мордвы, бурят и нанайцев.
4. С клинико-экономической точки зрения оценить целесообразность применения генетического тестирования для персонализации режимов дозирования дабигатрана этексилата в сравнении с тактикой без генетического тестирования у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Научная новизна исследования

1. Проведён мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* на риск развития геморрагических осложнений и уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана.

2. Впервые выявлена частота носительства полиморфизма *rs2244613* среди здоровых добровольцев – представителей коренных этнических групп, проживающих в мульти-этнических регионах Северного Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока: русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев, осетин, марийцев, чуваш, мордвы, бурят и нанайцев. Проведён сравнительный анализ между популяциями и с популяциями европейского происхождения из литературных источников.

3. Впервые выполнен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» целесообразности применения предварительного генотипирования по *rs2244613* при дозировании дабигатрана в зависимости от частоты носительства полиморфизма в общей популяции пациентов с ФП, у пожилых пациентов с ФП, у пациентов с ФП и умеренной недостаточностью почек. Достоверность полученных результатов была определена в ходе вероятностного многофакторного анализа чувствительности.

Научно-практическая ценность работы

Выявленные особенности распространённости клинически значимого полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* среди различных этнических групп, проживающих в мульти-этнических регионах Северного Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока, могут быть полезными при разработке алгоритмов персонализации фармакотерапии дабигатрана этексилатом с учётом этнической чувствительности популяции конкретного региона.

Фармакоэкономическое моделирование целесообразности генетического тестирования для оптимизации дозирования дабигатрана позволило выявить группу пациентов, у которых применение данного подхода может быть рентабельным по сравнению со стандартной тактикой терапии без тестирования.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для обучения ординаторов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации.

Методология и методы диссертационного исследования

Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий генетические, фармакоэкономические, статистические методы и мета-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. В результате мета-анализа выявлено, что у носителей полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* риск развития геморрагических осложнений на фоне применения дабигатрана этексилата ниже, по сравнению с группой неносителей.

2. В результате мета-анализа не установлена достоверная связь носительства *rs2244613* со снижением уровня остаточной равновесной концентрации дабигатрана этексилата.

3. Установлена высокая гетерогенность распределения аллельного варианта *rs2244613* гена *CES1*, ассоциированного со снижением геморрагических событий на фоне приёма дабигатрана этексилата, в этнических группах, проживающих на территории России, что свидетельствует об актуальности учёта межэтнических различий по частоте носительства данного полиморфизма для решения вопроса о перспективности внедрения фармакогенетического тестирования по *rs2244613* для оптимизации фармакотерапии дабигатрана этексилатом.

4. По результатам фармакоэкономического моделирования было показано, что проведение фармакогенетического тестирования перед назначением дозировки дабигатрана этексилата (110 мг или 150 мг 2 раза в сутки) пациентам из различных этнических групп в общей популяции пациентов с ФП и пациентов старческого возраста (старше 80 лет) не позволяет достигнуть экономических преимуществ по сравнению с обычной тактикой без тестирования. Применение предварительного генотипирования может быть рентабельным у пациентов с умеренным снижением функциональной активности почек из популяций, частота распределения полиморфизма в которых $\geq 58\%$.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена применением в ходе диссертационного исследования современного сертифицированного оборудования: для проведения генотипирования использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на сертифицированном ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Достоверность фармакоэкономической модели подтверждается отсутствием внутренней противоречивости результатов, стабильностью результатов многофакторного вероятностного анализа чувствительности. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием современного ПО SPSS Statistics 22.0 и GraphPad Instat, для проведения мета-анализа использовалось ПО OpenMetaAnalyst (Brown University, Providence, RI, USA).

Методы исследования были выбраны в соответствии с поставленными целями и задачами. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на результатах

исследования, достоверность которых может быть подтверждена актами проверки первичного материала.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на 4-м Международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus2019) (21-23 марта 2019 г., г. Москва), ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (18-19 апреля 2019 г., г. Москва), на III Всероссийской конференции молодых терапевтов (28-29 мая 2019 г., г. Москва).

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах работы. Соискатель самостоятельно провел поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы для написания работы. Вклад автора является определяющим на этапах проведения мета-анализа, разработки и построения клинико-экономической модели. Автор также выполнил статистическую обработку результатов, описание и интерпретацию полученных результатов, сделал заключения и выводы. На основании имеющихся основных положений диссертационной работы подготовил публикации и доклады.

Публикации

Опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в научных изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных материалов диссертационных исследований, 2 статьи в зарубежных рецензируемых изданиях.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включавшего 175 источников, из них 19 отечественных, 146 иностранных и 10 ссылок на электронные ресурсы, и приложения. Работа содержит 34 таблицы и 39 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** работы приведен обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации: представлена характеристика препаратов из группы прямых оральных антикоагулянтов, сравнительный анализ их профиля безопасности, описана проблема вариации плазменных концентраций антикоагулянтов, проведен поиск и анализ актуальных фармакогенетических маркеров, ассоциированных с изменением уровней концентрации препаратов. В заключительном разделе описываются этнические и

экономические аспекты применения генетического тестирования при внедрении принципов персонализированной медицины.

Во **второй главе** диссертации описаны материалы и методы, используемые для выполнения диссертационной работы.

Протокол данного диссертационного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Диссертационное исследование состояло из трёх частей:

1. Мета-анализ исследований о влиянии носительства *rs2244613* на уровень остаточной равновесной концентрации (C_{ssmin}) дабигатрана этексилата; мета-анализ исследований о влиянии носительства *rs2244613* на риск развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих дабигатран;

2. Популяционное исследование носительства *rs2244613*;

3. Клинико-экономическая оценка целесообразности генетического тестирования по *rs2244613*.

Поиск исследований для включения в мета-анализ проводился в базах данных публикаций в сети Интернет в базах данных Российского индекса научного цитирования, Google Академии, Embase и Medline Pubmed.

Целью проведения мета-анализа была оценка влияния носительства полиморфизма *rs2244613* гена CES1 на безопасность и концентрацию дабигатрана у пациентов, которым показан приём препарата. *Критериями включения* исследования в мета-анализ были: оригинальное исследование, наличие генотипирования по *rs2244613* гена CES1, наличие результатов регистрации частоты кровотечений в группах различных по носительству *rs2244613*, наличие результатов по определению концентрации препарата в плазме крови, указание дозировки дабигатрана этексилата (110 или 150 мг). *Критериями исключения* были: обзорные статьи, дублирующие публикации, представление результатов в относительных величинах (процентах).

В результате поиска релевантных исследований для включения в мета-анализ было отобрано 5 работ, насчитывающие 2030 пациентов, которым проводили генотипирование на фоне приёма дабигатрана. 3 работы представлено российскими исследованиями (Мещеряков Ю.В. и соавторы, 2017; Sychev D.A. и соавторы, 2018; Sychev D. и соавторы, 2019), одно исследование из Чехии (Tomek A. и соавторы, 2018) и одно представляет собой субисследование международного РКИ RE-LY (Pare G. и соавторы, 2013).

Общая характеристика участников, включенных в популяционную часть исследования

В популяционной части исследования приняли участие 1630 добровольцев без тяжелых сопутствующих заболеваний, принадлежавших к одной из двенадцати этнических групп, проживающих на территории 7 различных субъектов Российской Федерации (см. Таблицу 1)

География сбора биологического материала, возрастной и гендерный состав участников

Таблица 1.

№	Этническая группа	Субъект РФ	Количество	Возраст				Гендерный состав (%)	
				мин	макс	М	σ	муж	жен
1	Русские	Иркутская область	136	18	73	42,1	11,98	19,1	80,9
2	Аварцы	Республика Дагестан	90	16	70	23,14	8,49	31,1	68,9
3	Даргинцы	Республика Дагестан	50	16	53	22,32	6,36	20,0	80,0
4	Лакцы	Республика Дагестан	46	18	46	22,07	5,13	32,6	67,4
5	Кабардинцы	Республика Кабардино-Балкария	120	14	78	43,58	18,02	41,7	58,3
6	Балкарцы	Республика Кабардино-Балкария	112	13	78	42,92	17,42	55,4	44,6
7	Осетины	Республика Северная Осетия	244	14	81	25,88	10,13	28,3	71,7
8	Марийцы	Республика Марий-Эл	206	2	77	43,96	14,55	17,0	83,0
9	Мордва	Республика Чувашия	204	19	77	51,01	13,19	26,5	73,5
10	Чуваши	Республика Чувашия	238	18	68	39,47	12,31	14,3	85,7
11	Буряты	Иркутская область	114	18	74	42,83	15,39	29,8	70,2
12	Нанайцы	Хабаровский край	70	22	70	43,49	12,69	20,0	80,0

Критериями включения в популяционную часть исследования были: 1. самоидентификация субъекта, как представителя одной из изучаемых этнической группы; 2. в письменной форме информированное согласие субъекта, или его законного представителя, на участие в исследовании. *Критерием невключения*: рождение в межнациональных браках. *Критериями исключения*: 1. наличие любых сопутствующих заболеваний; 2. отказ от участия в исследовании.

У каждого пациента, включенного в исследование, проводился забор 4 мл цельной венозной крови. Для определения полиморфизма методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени применялся набор реагентов «ДНК-Экстран» (ООО «Синтол», Россия) на детектирующем амплификаторе (CFX96 Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Фармакоэкономическое моделирование для оценки целесообразности генотипирования по rs2244613 при назначении дабигатрана

Цель: оценить целесообразность применения предварительного генетического тестирования по rs2244613 при назначении дабигатрана этексилата в сравнении с тактикой без тестирования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях системы обязательного медицинского страхования в России.

Исследование было выполнено с использованием анализа «затраты – эффективность». *Структура модели*: сравнение двух подходов назначения дабигатрана - с предварительным генетическим тестированием по rs2244613 и без него. Была построена марковская модель для прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ассоциированных с ними затрат при неклапанной ФП для сравнения двух подходов к фармакотерапии дабигатраном. Длительность одного марковского цикла в модели составляла 3 месяца, горизонт моделирования был взят на уровне продолжительности жизни моделируемых пациентов (абсорбирующее состояние – смерть). Ставка дисконтирования устанавливалась на уровне 5%. Для сравнения двух подходов использовался коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) - отношение стоимости лечения на единицу эффективности, достигаемому в результате лечения. В качестве показателя эффективности (Ef) был использован параметр - «дополнительные годы жизни» (life years gained, LYG). Достоверность результатов проверялась с помощью многофакторного вероятностного анализа чувствительности.

Все этапы фармакоэкономического анализа были выполнены в соответствии с отраслевым стандартом ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования». При проведении анализа учитывались только прямые затраты системы

здравоохранения по тарифам по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы ОМС по г. Москве на 2019 год.

В третьей главе представлены результаты мета-анализа исследований для выявления ассоциации носительства минорного аллеля *rs2244613* с уровнем плазменной концентрации дабигатрана, определены особенности распределения полиморфизма в этнических группах, проживающих на территории России, приведены результаты клинико-экономического моделирования целесообразности применения генетического тестирования для назначения дабигатрана.

1. Мета-анализ влияния носительства полиморфизма *rs2244613* на риск развития геморрагических событий и концентрацию дабигатрана

По результатам четырёх исследований (Pare G. и соавторы, 2013; Мещеряков Ю.В. и соавторы, 2015; Tomek A. и соавторы, 2018; Sychev D. и соавторы, 2019), включавших 1970 пациентов, носительство полиморфизма *rs2246613* достоверно ассоциировано со снижением на 26,8% риска развития любых кровотечений на фоне приёма дабигатрана (OR 0,732, 95% ДИ 0,629 - 0,851; $p < 0,001$). Тест на гетерогенность не выявил достоверных различий между результатами исследований ($Q=2,183$; $p=0,535$) (рисунок 1).

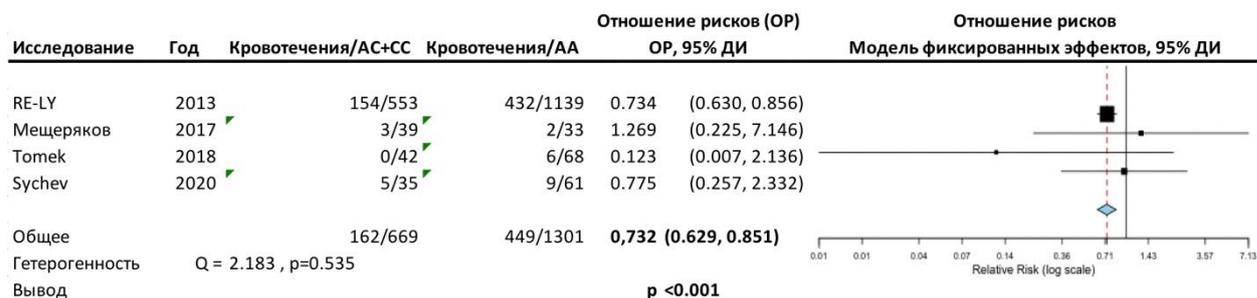


Рисунок 1. Форест-график сравнения риска развития любых кровотечений между носителями и неносителями минорного аллеля *rs2244613*.

Для сравнения уровней $C_{SS_{min}}$ между пациентами, носителями и неносителями полиморфного маркера гена *CES1*, были отобраны 2 работы (Sychev D.A. и соавторов, 2018; Sychev D.A. и соавторов, 2020), включавших 156 пациентов. Проверка на гетерогенность не выявила статистически значимых различий между исследованиями ($Q=0,388$; $I^2=0\%$, $p=0,534$). Мета-анализ показал, что уровень $C_{SS_{min}}$ статистически незначимо был ниже у носителей аллельного варианта *C* полиморфизма *rs2244613* (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p=0,417$)¹ (рисунок 2). Это может быть связано с малым размером выборки и

¹ MD – mean difference, разница средних

числом самих исследований, включённых в мета-анализ. Скорее всего, для достижения достаточного уровня достоверности требуется увеличение выборки.



Рисунок 2. Форест-график сравнения уровня остаточной равновесной концентрации между носителями и неносителями минорного аллеля *rs2244613*.

2. Популяционное исследование распространённости полиморфизма *rs2244613* среди этнических групп, проживающих в различных регионах Российской Федерации

Частота *rs2244613* в общей российской популяции была высокой по сравнению с распределением данного аллельного варианта среди участников европейского происхождения наиболее крупного фармакогенетического субисследования RE-LY: 36,8% против 18,1%, соответственно. Различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$).

Однако, анализ отдельных этнических групп выявил значительную вариабельность распределения данного аллельного варианта. Результаты генотипирования по полиморфизму *rs2244613* гена CES1 1630 участников популяционной части исследования представлены в таблице 2.

Особенности распределения *rs2244613* среди 12 изучаемых этнических групп

Таблица 2.

Этническая группа	N	Частота	Генотип			A %	C %	Соответствие распределению по закону Харди – Вайнберга	
			AA	AC	CC			X ²	p
			набл.	ожд.	%				
Русские	136	набл. ожд. %	70 69,9 51,5	55 55,2 40,4	11 10,9 8,1	71,7	28,3	0,0018	0,999
КАВКАЗ									
Аварцы	90	набл. ожд. %	34 34,2 37,8	43 42,6 47,8	13 13,2 14,4	61,7	38,3	0,008	0,996
Даргинцы	50	набл. ожд. %	18 18,0 36,0	24 24,0 48,0	8 8,0 16,0	60,0	40,0	3,944 * 10 ⁻³¹	1,000
Лакцы	46	набл. ожд. %	24 23,0 52,2	17 19,1 37,0	5 4,0 10,9	70,7	29,3	0,504	0,777

Кабардинцы	120	набл. ожид. %	40 43,2 33,3	64 57,6 53,3	16 19,2 13,3	70,0	40,0	1,304	0,521
Балкарцы	112	набл. ожид. %	48 50,2 42,9	54 49,6 48,2	10 12,2 8,9	67,0	33,0	0,733	0,693
Осетины	244	набл. ожид. %	134 129,1 54,9	87 96,8 35,7	23 18,1 9,4	72,7	27,3	2,614	0,2707
ПОВОЛЖЬЕ									
Марийцы	206	набл. ожид. %	75 73,4 36,4	96 99,1 46,6	35 33,4 17,0	59,7	40,3	0,226	0,8933
Мордва	204	набл. ожид. %	113 113,3 55,4	78 77,5 38,2	13 13,3 6,4	74,5	25,5	0,022	0,9892
Чуваши	238	набл. ожид. %	97 93,3 40,8	104 111,4 43,7	37 33,3 15,5	62,6	37,4	1,228	0,5411
СИБИРЬ и ДАЛЬНИЙ ВОСТОК									
Буряты	114	набл. ожид. %	17 16,2 14,9	52 53,6 45,6	45 44,2 39,5	37,7	62,3	0,159	0,9234
Нанайцы	70	набл. ожид. %	3 7,56 4,3	40 30,89 57,1	27 31,56 38,6	32,9	67,1	6,254	0,0438

Примечание: набл. – наблюдаемое, ожид. – ожидаемое.

Парное сравнение частоты аллелей полиморфизма *rs2244613* в 12 изучаемых этнических группах (значение p).

Таблица 3.

Этническая группа	Русские	Аварцы	Даргинцы	Лакцы	Кабардинцы	Балкарцы	Осетины	Марийцы	Мордва	Чуваши	Буряты	Нанайцы
Русские	-	0,0309	0,0332	0,8940	0,0066	0,2811	0,7997	0,0014	0,4264	0,0129	< 0,0001	< 0,0001
Аварцы	-	-	0,7992	0,1798	0,7625	0,2957	0,0077	0,7150	0,0023	0,8568	< 0,0001	< 0,0001
Даргинцы	-	-	-	0,1322	1,0000	0,2573	0,0156	1,0000	0,0062	0,6509	0,0003	< 0,0001
Лакцы	-	-	-	-	0,0767	0,5958	0,7034	0,0577	0,4346	0,1557	< 0,0001	< 0,0001
Кабардинцы	-	-	-	-	-	0,1241	0,0007	1,0000	0,0001	0,5153	< 0,0001	< 0,0001
Балкарцы	-	-	-	-	-	-	0,1308	0,0729	0,0521	0,2736	< 0,0001	< 0,0001
Осетины	-	-	-	-	-	-	-	< 0,0001	0,5946	0,0009	< 0,0001	< 0,0001
Марийцы	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0,0001	0,4073	< 0,0001	< 0,0001
Мордва	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0002	< 0,0001	< 0,0001
Чуваши	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0,0001	< 0,0001
Буряты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3717
Нанайцы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Результаты сравнения характера носительства <i>rs2244613</i> с участниками других исследований												
RE-LY	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0094	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dimatteo С. и соавторы	0,1555	0,0013	0,0023	0,2341	0,0194	< 0,0001	0,1971	< 0,0001	0,4077	0,0002	< 0,0001	< 0,0001
Chin P.K. и соавторы	0,0108	< 0,0001	< 0,0001	0,0242	0,0008	< 0,0001	0,0125	< 0,0001	0,0374	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Nelveg-Kristensen К.Е. и соавторы	< 0,0001											
Tomek А. и соавторы	0,0946	0,0002	0,0007	0,1453	0,0076	< 0,0001	0,1127	< 0,0001	0,2818	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Во всех этнических группах, кроме нанайцев, распределение аллелей соответствовало закону Харди-Вайнберга. Данное несоответствие закону равновесного распределения среди нанайцев, вероятно, объясняется тем, что набор материала проводился в одном селе (с. Найхин) Хабаровского края, где многие из участников исследования приходились по отношению к друг другу родственниками.

Сравнительный анализ этнических групп между собой и отдельно с европейскими популяциями [Pare G. et al., 2013; Dimatteo C. et al., 2016; Chin P.K. et al., 2014; Nelveg-Kristensen K.E. et al., 2016; Tomek A. et al., 2018] подтверждают, что российскую популяцию характеризует значительная гетерогенность по частоте носительства *rs2244613* (таблица 3), что может отражаться на профиле безопасности дабигатрана у различных этнических групп.

3. Клинико-экономический анализ модели назначения дабигатрана с предварительным генетическим тестированием и без него

3.1. Генетическое тестирование для персонализации режима дозирования дабигатрана у пациентов без высокого риска геморрагических осложнений

Построение марковской модели начинали с разделения гипотетической когорты на две группы по 100 человек: группа со стандартной тактикой фармакотерапии (СТ) и группа генетического тестирования (ГТ). В группе СТ назначение дабигатрана проводилось в дозировке 110 или 150 мг 2 раза в сутки. Поскольку назначение той или иной дозировки дабигатрана зависит от целого ряда факторов (возраст, значение уровня клиренса креатинина, почечная и печёночная недостаточность и т. д.), было принято допущение, что в группе СТ дозировки 110 и 150 мг принимают равное количество пациентов – по 50.

У пациентов из группы ГТ по результатам теста проводилась корректировка дозы препарата: носители минорного аллеля С (генотипы АС и СС) начинали прием дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки, тогда как носителям АА генотипа снижали дозировку препарата до 110 мг 2 раза в сутки. Моделирование проводилось для каждой из изучаемой этнической группы и в зависимости от частоты носительства *rs2244613* пропорционально изменялось количество моделируемых пациентов, принимавших 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки. Схема модели представлена на рисунке 3.

В каждой группе рассчитывалась частоты таких ССО, как ишемический инсульт (ИИ), геморрагический инсульт (ГИ), острый инфаркт миокарда (ОИМ), внутримозговое кровоизлияние (ВМЧ), желудочно-кишечное кровоизлияние (ЖКК) и малые кровоизлияния. Каждое осложнение соответствовало критериям исследования RE-LY [Connolly S.J. et al., 2009]. Частотные параметры ССО, развивающихся при ФП на фоне приёма дабигатрана

были адаптированы из литературных источников [Connolly S.J. et al., 2009; Connolly S.J. et al., 2013; Maura G. et al., 2015; Larsen T.B. et al., 2013; Hart R.G. et al., 2012; Hernandez I. et al., 2015]. В качестве критерия эффективности использовался показатель – LYG.

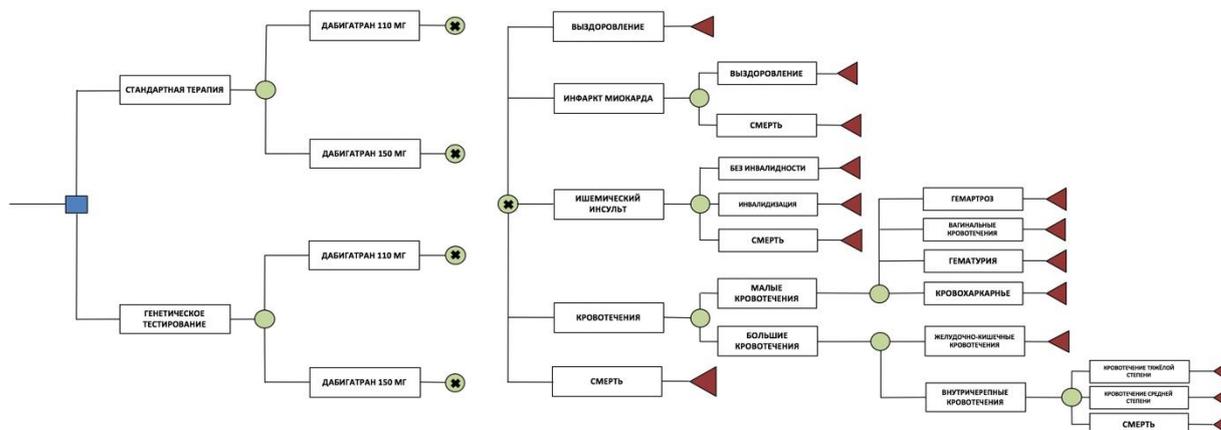


Рисунок 3. Схема марковской модели оценки экономической целесообразности проведения генетического тестирования при назначении дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП.

В рамках клинико-экономического анализа были рассчитаны инкрементальные показатели затрат, эффективности и значения ICER для сравнения двух подходов назначения дозировки дабигатрана в зависимости от частоты носительства *rs2244613* в популяциях. Моделирование показало, что для этнических групп русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев, осетин, марийцев, мордвы и чуваш с позиции анализа «затраты-эффективность» проведение генотипирования по *rs2244613* будет нецелесообразным (см. Рисунок 4).

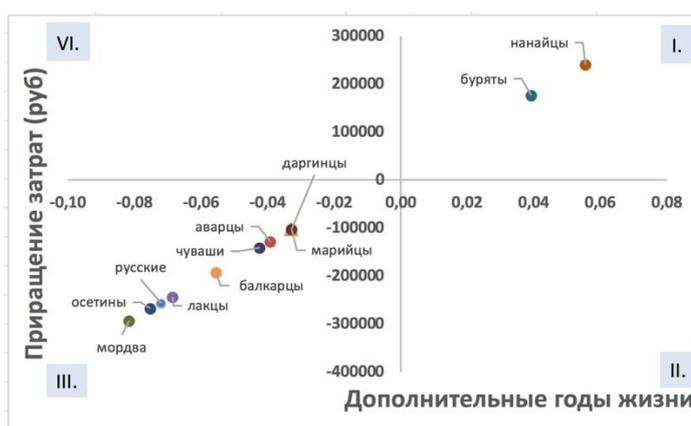


Рисунок 4. Результаты моделирования по системе координат «затраты – эффективность».

В группах бурят и нанайцев инкрементальные показатели свидетельствовали, что подход с предварительным генотипированием эффективнее, но более затратен. Однако, сравнение ICER в группах бурят и нанайцев со значением «порога готовности платить»

общества (ПГП, cost-effectiveness threshold, willingness-to-pay threshold)² показало, что применение предварительного генотипирования при назначении дабигатрана при текущем уровне ПГП будет приемлемым (λ) в 11,7% и 15,9% случаев у бурят и нанайцев, соответственно.

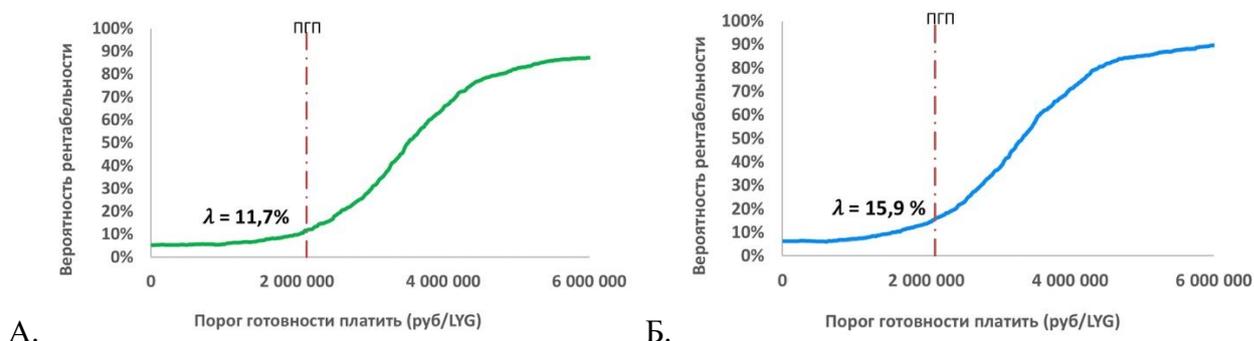


Рисунок 5. Кривая приемлемости затрат-эффективности подхода с предварительным генотипированием в бурятской (А) и нанайской (Б) этнических группах при заданном уровне ПГП.

Таким образом, в общей популяции пациентов с ФП использование генотипирования по *rs2244613* независимо от частоты носительства полиморфизма было менее экономически эффективно, чем сравниваемая стандартная тактика назначения дабигатрана без генотипирования. Вероятностный анализ чувствительности показал достаточную стабильность результатов данного фармакоэкономического анализа.

3.2. Генетическое тестирование для персонализации режима дозирования дабигатрана у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений

Применение антикоагулянтной терапии повышает риски развития кровотечений, что особенно важно учитывать у пациентов старческого возраста (≥ 80 лет), пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов ≥ 3 по шкале HAS-BLED), с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 – 50 мл/мин), одновременно принимающих ингибиторы Р-гликопротеина [Wessler J.D. et al., 2013] и пациентов с сахарным диабетом [Böhm M. et al., 2015]. С одной стороны, у пациентов с высоким риском кровотечений по решению врача может назначаться сниженная дозировка дабигатрана [Явелов И.С., 2014;

² ПГП = $(3 \cdot \text{ВВП}/N)$, где N – численность населения страны [Ягудина Р.И., 2009]. С учётом наиболее актуальной на время проведения анализа величины ВВП (1,658 трлн. \$) [Всемирный банк] и численности населения страны (за 2018 год - 146,88 млн чел) [Росстат] ПГП в России составил 2 123 554 рублей.

Steffel J. et al., 2018], что должно приводить к смещению баланса эффективность/безопасность в сторону последнего. С другой стороны, носительство *rs2244613* приводит к снижению на 27% относительного риска кровотечений (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,63–0,86) [Pare G. et al., 2013].

Для выявления особенностей применения тактики с предварительным генетическим тестированием в отдельных группах с высоким риском кровотечений нами было проведено моделирование с учётом рекомендаций по ведению подобных пациентов. Для анализа мы выбрали моделируемые когорты (1) пациентов с умеренной почечной недостаточностью и (2) пациентов старческого возраста (≥ 80 лет).

(1) Для моделируемой когорты пациентов с умеренной почечной недостаточностью наша гипотеза заключалась в том, что пациенты-носители *rs2244613* могут получать стандартную дозировку дабигатрана в 150 мг 2 раза в день при сохранении оптимального баланса эффективность/безопасность за счёт носительства полиморфизма. Вводные параметры для моделируемых когорт пациентов с умеренной почечной недостаточностью были взяты из исследований Hijazi Z. и соавторов (2014, 2018), посвящённых изучению клинических исходов применения дабигатрана в РКИ RE-LY в зависимости от почечной функциональной активности.

Результаты расчётов инкрементальных показателей стоимости, эффективности и ICER показали, что только в этнических группах бурят и нанайцев подход с предварительным генотипированием связан с увеличением эффективности (таблица 4).

Инкрементальные показатели модели для пациентов с умеренной почечной недостаточностью. Таблица 4

Стратегия	Этническая группа	Инкрементальные		ICER
		Затраты (руб)	Эффективность (LYG в среднем)	
Стандартная терапия	-	26 862 317	7,04	-
Генетическое тестирование	Русские	-504 884	-0,10	5 010 983
	Аварцы	-332 537	-0,06	5 941 302
	Даргинцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Лакцы	-487 649	-0,10	5 065 067
	Кабардинцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Балкарцы	-418 710	-0,08	5 343 222
	Осетины	-522 118	-0,11	4 961 502
	Марийцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Мордва	-556 587	-0,11	4 874 184
	Чуваши	-349 772	-0,06	5 786 238
	Буряты	+ 81 093	+0,05	1 574 217
Нанайцы	+ 167 266	+0,07	2 263 235	

Разница в показателе эффективности из расчёта на одного пациента, принимающего дозировку 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки составила у носителей *rs2244613* - 0,44 LYG, у

носителей – 0,45 LYG в пользу большей дозы. В то же время в когорте, где генотипирование не проводилось, разница составила – 0,55 LYG. Данный факт позволяет предположить, что увеличение эффективности у моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью и снижение разницы в эффективности между дозировками может достигаться за счёт индивидуализации подбора дозировки дабигатрана на основе знания о носительстве *rs2244613*.

Значение ICER для бурят было ниже ПГП, для нанайцев – немного выше ПГП. Кривая приемлемости затрат-эффективности показала, что у бурят при текущем уровне ПГП применение технологии будет приемлемым (λ) в 86,2% случаев. У нанайцев применение технологии будет приемлемым (λ) в 65% случаев. Кривые приемлемости представлены на рисунке 6.

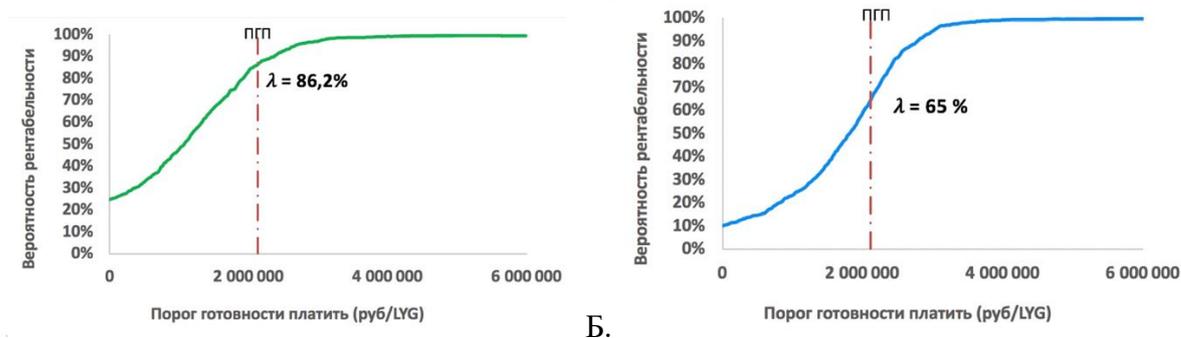


Рисунок 6. Кривая приемлемости затрат-эффективности (cost effective acceptability curve, CEAC) подхода с предварительным генотипированием в моделируемой когорте пациентов с умеренной почечной недостаточностью из бурятской (А) и нанайской (Б) этнических групп при заданном уровне ПГП.

Вероятностный анализ чувствительности с учётом частоты *rs2244613* в этнических группах показал достаточную стабильность результатов моделирования.

Моделирование также показало, что с фармакоэкономической точки зрения у пациентов с умеренной почечной недостаточностью возможное безопасное назначение повышенной дозировки дабигатрана приемлемо при частоте носительстве *rs2244613* в популяции от 58%. Согласно данным проекта «1000 Геномов» подобная частота носительства изучаемого полиморфизма встречается преимущественно в азиатских популяциях. Таким образом, по результатам моделирования мы можем предположить, что в России вопрос приоритетности генотипирования по *rs2244613* может быть актуальным у пациентов с умеренным нарушением функции почек преимущественно из популяций азиатского происхождения.

(2) Вторая наша гипотеза заключалась в том, что пожилые пациенты ≥ 80 лет, являющиеся носителями *rs2244613*, могут получать стандартную дозировку дабигатрана в 150 мг 2 раза в день и таким образом сохранять оптимальный баланс эффективности/безопасности за счёт носительства полиморфизма. Вводные данные для моделируемых когорт пожилых пациентов были адаптированы из РКИ RE-LY, но с учётом изменения возраста пациентов - от 80 лет. Базовая схема модели сравнения подходов с предварительным генотипированием и без него изменена не была (см. Рисунок 3).

Разница в показателе моделируемой эффективности между дозировками 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки на одного пациента у носителей *rs2244613* составила 0,26 LYG, у неносителей 0,28 LYG - в пользу большей дозировки; в когорте у пациентов без генотипирования разница составила 0,38 LYG. Здесь так же можно отметить снижение разницы в показателе эффективности между дозировками за счёт индивидуализации подбора дозировки дабигатрана на основе генотипирования по *rs2244613*.

Результаты расчётов инкрементальных показателей стоимости, эффективности и ICER показали, что в этнических группах русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев, осетин, марийцев, мордвы и чуваш персонализация режима дозирования дабигатраном по результатам генотипирования по *rs2244613* ассоциировалось со снижением затрат при одновременном снижении эффективности терапии. Исключением являлись буряты и нанайцы, однако, вероятностный анализ чувствительности показал, что приращение в эффективности и изменение затрат в данных группах были нестабильными.

**Инкрементальные показатели модели для пациентов
в возрасте ≥ 80 лет**

Таблица 5

Стратегия	Этническая группа	Инкрементальные		ICER
		Затраты (руб)	Эффективность (LYG в среднем)	
Стандартная терапия	-	17 263 811	5,74	-
Генетическое тестирование	Русские	-253 346	-0,06	5 010 983
	Аварцы	-182 648	-0,04	5 941 302
	Даргинцы	-168 508	-0,04	6 340 059
	Лакцы	-246 277	-0,06	5 065 067
	Кабардинцы	-168 508	-0,04	6 340 059
	Балкарцы	-217 997	-0,04	5 343 222
	Осетины	-260 416	-0,06	4 961 502
	Марийцы	-168 508	-0,04	6 340 059
	Мордва	-274 556	-0,08	4 874 184
	Чуваши	-189 718	-0,04	5 786 238
	Буряты	-12 972	+0,02	1 574 217
	Нанайцы	22 377	+0,04	2 263 235

Таким образом, можно заключить, что применение предварительного генотипирования по *rs2244613* для персонализации режима дозирования дабигатрана у

пациентов с ФП в возрасте старше 80 лет не приводит ни к стабильному увеличению эффективности терапии, ни к значительной экономической выгоде оцениваемой технологии.

ВЫВОДЫ

1. По результатам мета-анализа установлено, что частота кровотечений на 26,8% ниже в группе носителей аллели *C* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* (генотипы *AC* и *CC*), по сравнению с неносителями (генотип *AA*) (ОР 0,732, 95% ДИ 0,629 - 0,851; $p < 0,001$; гетерогенность: $Q = 2,183$; $p = 0,535$) среди пациентов, принимавших по показаниям дабигатран. Носительство *rs2244613* достоверно ассоциировано со снижением частоты кровотечений на фоне приёма дабигатрана этексилата.

2. По результатам мета-анализа также выявлено, что уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана этексилата статистически незначимо был ниже у носителей аллели *C* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p = 0,417$; гетерогенность: $Q = 0,388$; $p = 0,534$) по сравнению с неносителями.

3. Среди этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, наблюдается высокая генетическая гетерогенность распределения полиморфизма *rs2244613*. Частота носительства *rs2244613* минорной аллели среди русских – 28,1%, аварцев – 38,3%, даргинцев – 40%, лакцев – 29,3%, кабардинцев – 40%, балкарцев – 33%, осетин – 27,3%, марийцев – 40,3%, мордвы – 25,5%, чуваш – 37,4%, бурят – 62,3% и нанайцев – 67,1%. Выявленные различия свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения межэтнических различий распределения данного полиморфизма для решения вопроса о приоритетности внедрения фармакогенетического тестирования по *rs2244613* с целью персонализации фармакотерапии дабигатраном в том или ином многонациональном регионе.

4. Клинико-экономический анализ показал, что в общей популяции пациентов с ФП персонализация режима дозирования дабигатрана этексилата (110 мг или 150 мг 2 раза в день) в зависимости от носительства минорной аллели *rs2244613* экономически нецелесообразна по сравнению с обычной тактикой без генотипирования. Также показано, что пожилой возраст не играет определяющей роли при решении вопроса о приоритетности внедрения генотипирования по *rs2244613*. Персонализация режима дозирования дабигатрана этексилата на основе генотипирования по *rs2244613* экономически может быть рентабельной у пациентов с умеренным снижением функциональной активности почек при частоте носительства полиморфизма в популяции $\geq 58\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведённого мета-анализа, высокая генетическая гетерогенность российской популяции по полиморфизму *rs2244613*, ассоциированного со снижением риска кровотечений, свидетельствуют о необходимости принимать во внимание значения частоты носительства минорного аллеля С полиморфизма *rs2244613* при разработке алгоритмов персонализации антикоагулянтной терапии дабигатраном в отдельных регионах с учётом этнического состава популяции, проживающего на территории данного региона.

2. На данном этапе внедрение фармакогенетического тестирования по *rs2244613* с целью индивидуализации режима дозирования дабигатрана этексилата может быть актуальным у пациентов с умеренным нарушением функции почек преимущественно из популяций азиатского происхождения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ

1. **Абдуллаев Ш.П.**, Мирзаев К.Б., Маммаев С. Н., Гафуров Д. М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Распространённость полиморфного маркера *rs2244613* гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском развития кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан // **Клиническая фармакология и терапия.** - 2018. - № 27 (4). - С. 87-90.

2. Мирзаев К.Б., Осипова Д.В., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., **Абдуллаев Ш.П.**, Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y₁₂ рецепторов клопидогрела // **Клиническая фармакология и терапия.** - 2018. - № 27 (5). - С. 96-100

3. **Абдуллаев Ш.П.**, Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий // **Терапевтический архив.** 2019. - №91 (8). – С. 22-27.

Работы, опубликованные в журналах, индексируемых в базе данных Scopus

4. Sychev DA, **Abdullaev SP**, Mirzaev KB, Ryzhikova KA, Shuyev GN, Sozaeva ZA, Grishina EA, Mammaev SN, Gafurov DM, Kitaeva EY, Shprakh VV, Suleymanov SS, Bolieva LZ, Sozaeva MS, Zhuchkova SM, Gimaldinova NE, Sidukova EE, Asoskova AV, Mumladze RB. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene *rs2244613* polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis // **Molecular Biology Reports.** 2019. - №46(3).- Pp. 2761-2769.

5. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Burashnikova IS, Shikaleva AA, Kachanova AA, **Abdullaev SP**, Akmalova KA, Sozaeva ZA, Grishina EA, Sozaeva MS, Rytkin EI, Sychev DA. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars // **Molecular Biology Reports**. 2020. - №47(5). – Pp. 3377-3387

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К	ПЦР - полимеразная цепная реакция
ВЧК - внутричерепное кровоотечение	РКИ - рандомизированное клиническое исследование
ГИ - геморрагический инсульт	ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ГТ - группа генетического тестирования	СТ - группа со стандартной тактикой фармакотерапии
ДЭ - дабигатрана этексилата	ТЭО - тромбоэмболические осложнения
ЖКК - желудочно-кишечное кровоотечение	ФП - фибрилляция предсердий
ИИ - ишемический инсульт	СЕС 1 - карбоксилэстераза 1
КК - клиренс креатинина	Еf - показатель эффективности
ОИМ - острый инфаркт миокарда	LYG - «дополнительные годы жизни», life years gained
ППП - «порог готовности платить», willingness-to-pay threshold	
ПОАК - прямые оральные антикоагулянты	