

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

На правах рукописи

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ  
ТЕРАПИИ АНТИАГРЕГАНТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ  
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ  
КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук, доцент  
Кантемирова Бэла Исмаиловна

Астрахань - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Острый коронарный синдром. Фармакотерапия пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования.....	18
1.2. Лекарственные препараты, применяемые в двойной антиагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота .....	21
1.3. Лекарственные препараты, применяемые в двойной антиагрегантной терапии. Блокаторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. ....	24
1.3.1. Блокаторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов тиенопиридинового ряда: клопидогрел, прасугрел.....	26
1.3.2. Блокаторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов не тиенопиридинового ряда: тикагрелор.....	28
1.4. Роль фармакогенетики в двойной антиагрегантной терапии.....	29
1.4.1. Роль носительства полиморфных аллелей в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих антиагреганты.....	33
1.4.2. Вклад носительства других полиморфных маркеров в течение острого коронарного синдрома и исходы лечения.....	37
1.4.3. Пути преодоления резистентности к антиагрегантной терапии .....	39
1.5. Фармакоэкономические, фармакоэпидемиологические аспекты антиагрегантной терапии, основанной на результатах фармакогенетического тестирования.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	49
2.1. Систематический обзор исследований по фармакоэкономической оценке имплементации фармакогенетического тестирования при назначении антиагрегантных средств у пациентов с острым коронарным синдромом.....	51
2.2. Анализ структуры рынка антиагрегантных средств, зарегистрированных в РФ.....	53
2.2.1. Методика фармакоэпидемиологического анализа потребления антиагрегантных средств	56
2.3. Методика фармакогенетического исследования и характеристика участников исследования	59
2.4. Методика фармакоэкономического анализа стратегий лечения.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	70
3.1. Результаты систематического обзора исследований по экономической оценке имплементации генотипирования по <i>CYP2C19</i> у пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования и оценки частоты развития осложнений в течение 6 месяцев на фоне двойной антиагрегантной терапии .....	70
3.2. Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антиагрегантных средств	77
3.2.1. Результаты анализ рынка антиагрегантных средств РФ по ГРЛС и оценка экономической доступности .....	77

3.2.2. Результаты анализа структуры потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях города Астрахань .....	84
3.2.3. Результаты анализа структуры потребления антиагрегантных средств в ЛПУ города Астрахань .....	88
3.3. Результаты изучения частоты встречаемости носительства генотипа <i>CYP2C19*2</i> и анализ ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей и исходами лечения .....	91
3.4. Результаты фармакоэкономической оценки имплементации фармакогенетического тестирования в подборе антиагрегантного средства .....	99
3.4.1. Результаты фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» .....	99
3.4.2. Результаты фармакоэкономического анализа «затраты эффективность» .....	102
3.4.3. Результаты анализа «влияния на бюджет» .....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

За последние несколько десятилетий наблюдается рост заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые стали ведущей причиной смертности во всем мире [150, 149, 152, 4].

В Российской Федерации смертность от ССЗ особенно высока по сравнению со средним показателем в Европе (55,7% против 46%), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2013 год. В частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) уносит больше жизней, чем другие ССЗ в России, и на ее долю приходится 29,4% всех смертей.

Частота возникновения ИБС и инсультов участилась как в городских, так и в сельских местностях страны [189]. Атеротромботические события на фоне ИБС в виде инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности становятся тяжелым социально-экономическим бременем для государства [147]. Первопричиной атеротромботических событий является атеросклероз, развитию которого способствуют воспалительные и тромботические медиаторы, влияющие на патофизиологию тромбоцитов (цитокины, фактор активации тромбоцитов и др.) [229]. В случаях, связанных с тромбозом артерий, антиагреганты являются препаратами первой линии [175, 52]. Во всех остальных случаях антиагрегантные препараты следует рассматривать как дополнительные средства к антикоагулянтам. Антиагреганты снижают частоту сердечно-сосудистых событий на 20-25% у людей с установленной ИБС или с высоким риском ИБС, а также являются необходимой мерой профилактики тромбозов в виде двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) (ацетил салициловая кислота (АСК)/ингибиторы P2Y<sub>12</sub>) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), согласно клиническим рекомендациям [60, 61, 125, 16].

Имплементация фармакогенетического тестирования (ФГТ) в процесс подбора фармакотерапии может помочь оптимизировать выбор лекарственных препаратов (ЛП) для достижения лучших результатов лечения у пациентов за счет 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 определенные рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC®, США), которые на данный момент представлены для 17 генов [203]. Проведенные 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 назначением конкретного препарата.

Антиагрегантные препараты метаболизируются ферментом CYP2C19 цитохрома P - 450 печени. Для наиболее часто назначаемого клопидогрела метаболизм при участии CYP2C19 является основополагающим, т.к. процесс биотрансформации позволяет перейти пролекарству клопидогрела в его активную форму, для обеспечения клинической эффективности.

По данным зарубежной литературы, в некоторых медицинских центрах, фармакогенетическое тестирование гена *CYP2C19* применяется у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ с целью подбора антитромбоцитарной терапии [98]. Носители медленных и промежуточных аллелей гена *CYP2C19* 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 [86].

В России также, как и во всем мире, проводится изучение вклада носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* в исход антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС после стентирования. По результатам первого мета-

анализа отечественных исследований фармакогенетических аспектов применения клопидогрела, проведенного в 2015 году, был сделан вывод о том, что наличие полиморфизма *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) достоверно повышало риск развития таких осложнений как острый инфаркт миокарда (ИМ), сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, транзиторная ишемическая атака [42]. Развитие тяжелых побочных реакций на фоне резистентности к антиагрегантной терапии, в частности тромбоза стентов, требует проведения повторного высокотехнологического вмешательства и несет дополнительное бремя для здравоохранения.

Широкая имплементация ФГТ в клиническую практику, несомненно, требует предварительного проведения клинико-экономического анализа, с применением современных и доказательных методик фармакоэкономики, которые позволяют оценить рациональность определенной стратегии лечения. Фармакоэкономические исследования генотипирования при назначении антиагрегантных препаратов у пациентов с ОКС проводятся во всем мире [101, 113, 94, 96]. Обзор экономических исследований по оценке ФГТ-инициированного назначения ЛП показал, что около 57% видов ФГТ были экономически оправданными стратегиями лечения, среди которых в общей сложности 30% были экономически эффективными при приемлемых дополнительных затратах, а 27 % являлись менее рациональными [235].

### **Степень разработанности проблемы**

Проблема резистентности к клопидогрелу у пациентов с полиморфными аллелями гена *CYP2C19* широко обсуждается в научной литературе [157, 76]. В Китае было проведено фармакогенетическое исследование крови 401 пациента с ОКС, принимающих клопидогрел, для выявления носительства полиморфных аллелей, с последующим определением активности тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии. В результате исследования были получены данные о том, что носительство мутантной аллели *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) связано со снижением количества активного метаболита

клопидогрела в крови у пациентов, принимающих его в дозе 75 мг, а также с недостаточным подавлением активности тромбоцитов при антиагрегантной терапии [142].

В многоцентровом рандомизированном исследовании GRAVITAS были получены данные о том, что для пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) после ЧКВ не имеет никакого смысла в применении двойной дозы клопидогрела. Были получены сведения на основании анализа 40 полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (аллели *CYP2C19\*2*, *\*3*, *\*4*, *\*5*, *\*6*, *\*7*, *\*8*, *\*17*, а также *ABCB1* и *PON1*) посредством генотипирования 1152 образца крови. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии какого-либо ответа на двойную дозу клопидогрела у пациентов – носителей одной или двух полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, которые генетически потенцируют сниженную активность фермента. В сравнении с пациентами носителями «дикого» аллельного варианта, у пациентов с гомозиготным носительством гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) отмечалось увеличение риска устойчивого повышения тромбоцитарной реактивности в течение 30 дней. ВОРТ (до 62%) также наблюдалась у гетерозиготных носителей данного варианта гена в сравнении с нормальными (NM) и интенсивным метаболизаторами [214].

Группой Российских ученых во главе с Зеленской Е.М. было проведено исследование по выявлению ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и развитием неблагоприятных конечных точек, которое включало 289 жителей крупных городов Сибири, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. По результатам исследования было выявлено, что одновременное носительство аллелей *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и *CYP2C19\*17* (*rs12248560*) связано с развитием серьезных неблагоприятных сердечных событий ( $p=0,016$ ) и НПР на фоне антиагрегантной терапии клопидогрелом по сравнению с нормальными метаболизаторами ( $p=0,046$ ) [27].

Экономическая оценка имплементации методик фармакогенетики также достаточно активно и широко обсуждается в научных публикациях [113, 144, 221, 101, 95, 99, 227, 100, 96, 169, 167, 168, 97, 94, 209]. В Российской Федерации

выполнялись исследования по экономической оценке ФГТ-инициированных стратегий лечения антиагрегантными препаратами. Рациональность применения ФГТ у стентированных пациентов изучалась в Челябинской области в 2016 году Барышевой В.О. Проведенный 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 [2].

Наличие этнической и территориальной специфичности в распределении частот полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, благодаря возможностям молекулярной биологии и генетики, на сегодняшний день является доказанным, о чем свидетельствуют результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований, в том числе и представленных на сайте [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org) [86, 26, 22].

Ресурс [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org) по состоянию на 1.06.2022 содержит 4,991 млн клинических аннотаций ЛП с учетом фармакогенетических исследований различного уровня доказательности, 188 клинических рекомендаций по подбору дозировок лекарств на основе ФГТ, которые публикуются CPIC®, Рабочей группой Королевской Голландской ассоциации по развитию фармации и фармакогенетики (DPWG) и другими профессиональными сообществами, включая Канадскую сеть фармакогеномики по безопасности лекарств (CPNDS) и Французскую Национальную сеть фармакогенетики (RNPGx)

Помимо гена *CYP2C19* влияние на развитие неблагоприятных исходов лечения пациентов с ОКС оказывает носительство полиморфных аллелей гена *VKORC1*. Многочисленные исследования показывают, что витамин К–зависимые белки участвуют в кальцификации сосудов и развитии атеросклеротических осложнений [193]. Было показано, что ингибирование *VKORC1* варфарином приводит к недостаточному карбоксилированию матричного белка Gla (MGP) и последующей медиальной кальцификации стенки артериального сосуда, принимая участие в патогенезе ОКС.



Кальцификация артерий коррелирует с повышенной частотой развития ишемических эпизодов у пациентов, перенесших ангиопластику [134]. Прогрессирование атерогенеза способствует росту бляшки и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Было показано, что медиальная кальцификация связана с течением сахарного диабета и развитием терминальной стадии почечной недостаточности, а также является прогностическим маркером сердечно-сосудистой смертности у пациентов, нуждающихся в гемодиализе [65]. Несмотря на то, что *VKORC1* опосредует витамин К-зависимое  $\gamma$ -карбоксилирование, которое вовлечено в процесс кальцификации, остается неизвестным, может ли это приводить к более высокому риску ССЗ.

Пациентам с ОКС после проведения ЧКВ помимо назначенной ДАТ, может быть назначена антикоагулянтная терапия в случае изменения лабораторных показателей активности свертывающей системы крови. В этой связи изучение полиморфизма генов *VKORC1* может иметь важный прогностический характер у пациентов с ОКС. В 2009 году было проведено проспективное исследование по изучению ассоциативной связи между носительством полиморфизма *VKORC1* (*rs2359612*) и исходами лечения у пациентов с ОКС, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием. В исследование было включено 764 пациента, подвергшихся установке стента в период 2003-2006 гг., а временной диапазон наблюдения составил  $631 \pm 251$  день. В качестве первичной конечной точки служили сердечно-сосудистая смерть, негеморрагический инсульт и ИМ. По результатам исследования генотип ТТ выявлен у 83,8% пациентов, не ТТ-генотипы были определены у 16,2% больных. Было установлено, что у пациентов не носителей ТТ варианта частота развития сердечно-сосудистых событий была несколько выше (7,3%) чем у носителей (3%) (ДИ:1,14-5,78,  $p=0,032$ ) [236].

По данным зарубежных исследований вариабельность частот встречаемости полиморфных аллелей, влияющих на клиническую эффективность клопидогрела, составляет от 10% до 32,5% [90, 80]. Это делает несколько затруднительным экстраполяцию результатов уже имеющихся исследований на отдельные мультиэтнические регионы России, такие как Астраханская область (АО), где

может быть своя уникальность в распределении частот аллелей гена *CYP2C19*, а следовательно, своя экономическая составляющая. В 2011 году в Астраханском регионе проводилась оценка частоты распространённости аллельных вариантов *CYP2C19* у детей. Результаты исследования показали статистически значимое различие в частотах встречаемости одиночных нуклеотидных замен гена *CYP2C19* среди этносов, проживающих на территории области, достигая в отдельных этнических группах 28-32% [33]. Поскольку генетически обусловленные модификации последовательностей аминокислотных замен генов являются не модифицируемыми факторами, с большой долей вероятности можно прогнозировать диагностику носительства полиморфных генотипов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС после ЧКВ примерно в этих же пределах. Предметного исследования носительства генотипов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС после ЧКВ, жителей полиэтнического Астраханского региона, с фармакоэкономической оценкой рациональности генотипирования генов *CYP2C19* ранее не проводилось.

Принимая во внимание территориальную специфичность в частотах встречаемости полиморфизмов генов биотрансформации, а также учитывая различия регионального ценообразования лекарств, можно сделать вывод об актуальности проведения фармакогенетических исследований и фармакоэкономической оценки имплементации ФГТ у стентруемых пациентов, проживающих на территории АО.

### **Цель исследования**

Проведение сравнительного фармакоэкономического анализа персонализированного назначения антиагрегантов с учетом оценки носительства полиморфизма гена *CYP2C19\*2 (rs4244285)* у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

**Задачи исследования:**

1. Провести систематический обзор в соответствии с рекомендациями PRISMA литературных источников по проблеме фармакоэкономической оценки имплементации предварительного фармакогенетического тестирования по *CYP2C19\*2* перед назначением двойной антиагрегантной терапии пациентам с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства.
2. Изучить структуру потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области в натуральном и стоимостном выражении.
3. Оценить потребление антиагрегантных средств в рамках лечебно-профилактических учреждений города Астрахани с применением методологии АТС/DDD, ABC-анализа.
4. Проанализировать частоту встречаемости полиморфного генотипа *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и установить ассоциативную связь между носительством полиморфной аллели гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом в послеоперационном периоде.
5. Провести фармакоэкономическую оценку целесообразности проведения фармакогенетического тестирования для индивидуального назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом, после проведения чрескожного коронарного вмешательства, получающих лечение в профильных стационарах города Астрахани.

**Научная новизна результатов исследования**

В результате проведенного систематического обзора получены дополнительные сведения, подтверждающие экономическую целесообразность имплементации фармакогенетического тестирования по *CYP2C19\*2* перед назначением двойной антиагрегантной терапии пациентам с ОКС после ЧКВ.

Впервые в аптечных учреждениях Астраханской области проведена оценка потребления антиагрегантных средств в натуральном и стоимостном выражении. В ЛПУ города Астрахани впервые проведена оценка потребления

антиагрегантных средств с применением методологии АТС/DDD, ABC-анализа. Установлено, что в государственном и коммерческом сегменте потребления лидирует клопидогрел.

На территории Астраханской области впервые проведена оценка вклада носительства полиморфной аллели гена *CYP2C19\*2 (rs4244285)* в исходы лечения у пациентов с ОКС, перенесших установку стента. Изучена частота распределения полиморфной аллелей гена *CYP2C19\*2 (rs4244285)* у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты-полезность» и «затраты-эффективность» с построением модели «дерева решений» для различных стратегий лечения: с проведением ФГТ и без его проведения. Впервые проведен региональный анализ «влияния на бюджет» стратегий с применением ФГТ и без него.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявленные региональные особенности потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области и лечебно-профилактических учреждений города Астрахани могут быть использованы для дальнейших фармакоэкономических исследований.

Полученные результаты исследования о частоте распространенности полиморфного генотипа *CYP2C19\*2 (rs4244285)* в группе пациентов с ОКС в Астраханской области, могут вносить вклад в изучение проблемы формирования резистентности к антиагрегантам. Результаты работы могут быть полезными в разработке алгоритмов персонализированного лечения клопидогрелом у пациентов с ОКС, а также алгоритмов индивидуального прогноза по развитию резистентности к назначаемым антиагрегантам.

Результаты фармакоэкономического моделирования различных стратегий антиагрегантной терапии с проведением ФГТ и без него, могут быть полезными для структур Астраханской области, принимающих участие в системе принятия

решений по обеспечению эффективной и безопасной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС после ЧКВ.

### **Внедрение в практику**

Полученные результаты исследования внедряются в учебный процесс кафедры фармакологии, кардиологии ФПО, клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава для обучения ординаторов, аспирантов, студентов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации, а также используется в практической деятельности Первичного сосудистого отделения ГБУЗ АО «ГКБ №3» им. С.М. Кирова.

### **Соответствие паспорту специальности**

Исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» и пунктам областей исследования: п. 12 - Проведение мета-анализа и систематического анализа; п. 17 - Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств; п. 18 - Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В качестве теоретической основы в исследовании служили труды отечественных и зарубежных учёных в сфере фармакоэкономики, фармакоэпидемиологии, фармакогенетических исследований полиморфизма гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*); клинические рекомендации для лечения пациентов с ОКС; рекомендации CPIC® данные ресурса [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org).

Исследование состояло из теоретической и практической частей. Сначала был проведен анализ научной литературы на русском и английском языках, посвященной изучению фармакогенетических аспектов резистентности к клопидогрелу, а также фармакоэкономических исследований внедрения персонализированных подходов лечения.

Далее проводился анализ рынка антиагрегантных лекарственных препаратов в РФ и оценка потребления антиагрегантных средств в аптечных и лечебно-профилактических учреждениях города Астрахани за период 2019-2022 с применением методологии АТС/DDD (ВОЗ) и ABC-анализа.

Следующий этап исследования заключался в проведении клинико-лабораторного и генетического анализа крови пациентов с целью выявления носительства полиморфных генотипов *CYP2C19\*2 (rs4244285)* и выявлении ассоциативных связей между носительством полиморфизмов и наличием сердечно-сосудистых осложнений. Завершающим этапом стало проведение фармакоэкономического анализа целесообразности и рациональности имплементации фармакогенетических исследований в практику ЛПУ при назначении антиагрегантов пациентам с ОКС.

В исследовании использован системный подход с применением генетических методов; методик фармакоэкономического анализа: моделирование, сравнительный анализ «затраты-полезность», «затраты-эффективность», «влияние на бюджет»; АТС/DDD методологии и статистического анализа.

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

1. По результатам систематического обзора выявлено, что изучение полиморфизма гена *CYP2C19\*2 (rs4244285)* у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства является целесообразным для персонализированного подбора антиагрегантных препаратов и нуждается в фармакоэкономическом обосновании с учетом региональных особенностей.

2. Изучение структуры потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области показало, что по объему продаж лидирует воспроизведенный препарат клопидогрела «Клопидогрел-СЗ». В то время как референтный препарат «Плавикс®» преобладает в структуре потребления в стоимостном выражении.
3. Анализ потребления антиагрегантных средств в ЛПУ города Астрахани с применением методологии АТС/DDD и ABC-анализа выявил, что наиболее часто применяемым в стационарных условиях антиагрегантом, вошедшим в группу А, был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» (DDDs/100BD – 33,29). Референтный препарат тикагрелора («Брилинта®»), вошедший по результатам ABC-анализа в группу С, применялся реже (DDDs/100BD – 5,11).
4. У пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства, жителей Астраханской области, установлена высокая частота встречаемости минорных аллелей гена *CYP2C19\*2*, влияющих на формирование индивидуальной чувствительности к клопидогрелу. Анализ ассоциативной связи между носительством полиморфизмов и наличием сердечно-сосудистых осложнений установил, что у пациентов - носителей медленных аллелей гена *CYP2C19\*2* (IM+PM) статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с сохраненной скоростью образования активного метаболита клопидогрела, регистрировался критический стеноз стента 7 (43,75%) VS 5 (11,62%) ( $p=0,0064$ ).
5. По результатам фармакоэкономического анализа было установлено, что предварительное проведение генотипирования гена *CYP2C19\*2* у пациентов с острым коронарным синдромом - жителей Астраханской области, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, является обоснованным и экономически целесообразным.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведенного диссертационного исследования оправдана за счет применения современных методик

фармакогенетического, фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализам соответствует требованиям законодательства РФ в сфере обращения ЛС. В качестве теоретической и методологической базы исследование опирается на фундаментальные труды российских и зарубежных ученых в таких областях, как фармакогеномика, фармакоэкономика, клиническая фармакология. Методология диссертационного исследования соответствует поставленным задачам и цели.

Основные результаты диссертационного исследования были изложены в форме докладов в рамках: V международной научно-практической веб-конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» Секция «Перспективы развития отечественной фармакологии, посвященная 100-летию кафедры фармакологии» 9-10 октября 2020 года, г. Астрахань; симпозиума «Новые направления фармакотерапии в кардиологии», в рамках XX Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Лекарство и здоровье человека» 22-23 апреля 2021 года; доклада на секции «Актуальные проблемы внутренних болезней и клинической фармакологии» в рамках VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» с использованием дистанционных технологий 7-8 октября 2021 года г. Астрахань; в рамках работы V Зимней школы молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии, 2022 год, г. Москва; доклада на Симпозиуме «Фундаментальные основы медицины и фармации» в рамках VII Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» 25 ноября 2022 год, г. Астрахань; доклада на Каспийском научно-образовательном конгрессе в рамках VIII Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», посвященной 105-летию Астраханского государственного медицинского университета 31 мая 2023 год, г. Астрахань.



### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, 6 из которых в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, и одна в зарубежном рецензируемом издании.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста. Содержит разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 239 источников (194 иностранных и 45 отечественных), и приложений. Иллюстративный материал представлен 30 таблицами, 9 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Острый коронарный синдром. Фармакотерапия пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [58]. ИМ, ИБС, инсульт и сердечная недостаточность являются наиболее частыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Заболеваемость в основном связана с атеросклерозом, который является результатом отложения холестериновых бляшек, сужения и закупорки стенки сосуда. По данным ВОЗ за 2015 год, ежегодно от ССЗ умирает около 17,7 миллиона человек. Среди всех ССЗ ИБС является основной причиной смерти и инвалидности в развитых странах [130].

Хоть смертность от этого заболевания в западных странах за последние десятилетия постепенно снизилась, оно по-прежнему является причиной одной трети всех смертей среди людей старше 35 лет [151, 82].

В России ИБС также является причиной смерти чаще чем другие ССЗ, и на ее долю приходится 29,4% всех смертей. Частота возникновения ИБС и инсультов за последние году увеличилась как в городских, так и в сельских субъектах страны. [189].

ОКС — является частой подкатегорией сердечно-сосудистых заболеваний, и зачастую рассматривается как обострение ИБС. Данная патология имеет высокую смертность, заболеваемость и несет тяжелое экономическое бремя [234, 31]. Наиболее частой причиной такого синдрома является ИБС, а также отрыв атеросклеротической бляшки в коронарных артериях с активацией тромбоцитов, агрегацией и последующим образованием тромба. ОКС — это термин, обозначающий острую боль в груди, которая возникает по причине сужения одной или нескольких коронарных артерий сердца, что без своевременного вмешательства может привести к ИМ [234]. С другой стороны, данный

собираемый термин можно охарактеризовать как группу заболеваний миокарда, включающую ИМ и нестабильную стенокардию.

Некоторые пациенты с ОКС нуждаются в установке стента. В этом случае в артерию вставляется короткая «трубка», целью которой служит предотвращение закрытия просвета артерии после ЧКВ. Тремя традиционными типами ОКС являются: Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и нестабильная стенокардия.

Внедрение в клиническую практику тропонинового теста изменило постановку диагноза с нестабильной стенокардии на ИМбпST практически у всех пациентов с ранее установленной нестабильной стенокардией. Так у пациентов, обратившихся за помощью по причине нестабильной стенокардии, наблюдались аномально высокие значения тропонина. Диагноз нестабильной стенокардии раньше ставился на основании клинических данных и по результатам электрокардиографии (ЭКГ), не учитывая повышенный уровень биомаркеров. Только небольшая часть пациентов с клиническими проявлениями и результатами ЭКГ, свидетельствующими об ишемии миокарда, имеют показатель высокочувствительного тропонина на уровне нормы. На деле же такие пациенты демонстрируют высокие уровни этого биомаркера, что может свидетельствовать о наличии гибели клеток миокарда, вызванной ишемизацией. Практически у всех этих пациентов на ЭКГ не наблюдается ИМпST, поэтому логичным представляется установление им диагноза ИМбпST [79].

Применение в медицинской практике ЧКВ и антагонистов рецепторов P2Y<sub>12</sub> клопидогрела, прасугрела и тикагрелора значительно улучшило исходы лечения у пациентов с ОКС [153].

Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов стали неотъемлемой частью лечения пациентов, перенесших ЧКВ с установкой стента в результате стабильной ишемической болезни сердца или ОКС. Они также используются в медикаментозной терапии пациентов с ОКС. Лекарственные препараты этой группы (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) обладают мощной антитромбоцитарной активностью, которая снижает риск развития острых

коронарных событий. Согласно клиническим рекомендациям золотым стандартом фармакотерапии при ОКС является ДАТ, заключающаяся в применении блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов к АДФ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) в комбинации с АСК, которая позволяет предупредить риск развития осложнений при ЧКВ и после проведения процедуры [16].

Наибольший уровень доказанной эффективности и безопасности при терапии пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, имеет ДАТ с применением АСК в комбинации с прасугрелом или тикагрелором. В крупных рандомизированных клинических исследованиях TRITON-TIMI 38 и PLATO было продемонстрировано, что прасугрел и тикагрелор по сравнению с клопидогрелом обладают способностью к более быстрому и выраженному снижению агрегации тромбоцитов [190, 226].

В рандомизированном клиническом исследовании TRITON-TIMI 38 для прасугрела продемонстрирована сопоставимая с клопидогрелом эффективность и безопасность у 80% пациентов (критерий исключения: пациенты с транзиторной ишемической атакой или инсультом) [190]. У пациентов данной группы достоверно снижался риск возникновения нежелательных сердечных событий (порядка на 26% ОР 0,74, 95% ДИ 0,66-0,84,  $p < 0,001$ ) таких, как внезапная сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт [190].

В крупном рандомизированном исследовании PLATO было продемонстрировано заметное преимущество тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в способности снижать риск тромботических событий у пациентов с ОКС разного типа [226]. В результате антитромбоцитарной терапии тикагрелором и АСК в течение 12 месяцев у пациентов отмечалось снижение относительного развития внезапных сердечно-сосудистых событий на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77-0,92;  $p < 0,001$ ), которыми считались конечные точки в виде сердечно-сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда, на 33% случаев тромбоза стентов у пациентов, перенесших ЧКВ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50–0,91;  $p = 0,009$ ) [226].

Рандомизированное клиническое исследование ISAR-REACT 5, в котором сравнивалась эффективность прасугрела и тикагрелора, продемонстрировало значительное снижение частоты риска смерти, ИМ или инсульта у пациентов, получавших прасугрел, чем среди тех, кто получал тикагрелор. При этом разница в частоте серьезных кровотечений являлась статистически незначимой между двумя исследуемыми группами (ОР 1.12; 95% ДИ, 0.83-1.51;  $p=0.46$ ) [224].

## **1.2. Лекарственные препараты, применяемые в двойной антиагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота**

Антитромбоцитарный эффект АСК впервые был обнаружен в 1960-х годах [238], и сегодня он продолжает оставаться ключевым компонентом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [53, 47, 48, 131]. Циклооксигеназа (ЦОГ-1) катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины G<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>, которые затем превращаются тромбосансинтазой в тромбосан А<sub>2</sub>. Как мощный активатор каскада свертывания тромбоцитов и вазоконстриктор, более низкие уровни тромбосана А<sub>2</sub> (из-за терапии аспирином) приводят к меньшему количеству сосудистых событий (например, инсульта и инфаркта миокарда) [181]. АСК показана как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [69].

Необратимо ингибируя фермент ЦОГ-1, АСК приводит к ингибированию тромбосан А<sub>2</sub> индуцированной агрегации тромбоцитов, в то время как блокаторы рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> тромбоцитов снижают аденозиндифосфат (АДФ) индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов [217, 11]. Кроме всего перечисленного было доказано, что АСК оказывает многочисленные дополнительные фармакологические эффекты, которые могут оказать значительное влияние на антиагрегантную эффективность [232].

На сегодняшний день известно, что около 50% пациентов с атеросклеротической патологией резистентны к антиагрегантной терапии АСК [68, 136, 135, 1, 67], что относит пациентов подобного рода к группе риска

по возникновению повторных ишемических событий. При этом принято различать лабораторную и клиническую резистентность. Под лабораторной резистентностью понимается недостаточный эффект блокирования остаточной реактивности тромбоцитов. Клиническая резистентность к АСК подразумевает неспособность данного ЛС предотвращать клинические атеротромботические явления у пациентов, принимающих его [164]. На возникновение резистентности к АСК влияет множество факторов, таких как генетика, определенные заболевания, лекарственные взаимодействия и неправильное дозирование ЛС [171, 71]. В исследовании Sharma V и соавторов было продемонстрировано наличие ассоциативной связи между носительством гена *COX-2 rs20417* и риском развития резистентности к АСК [74]. Имеются результаты исследований, подтверждающие участие фактора длительности приема препарата в развитии резистентности к АСК. По данным Pulcinelli F.M. и соавт., у 150 пациентов, несмотря на адекватное снижение агрегации через 2 месяца после начала лечения АСК, в более долгосрочной перспективе наблюдалось постоянное снижение чувствительности к нему [162].

До сих пор нет общепринятых лабораторных методик по определению устойчивости к антитромбоцитарной терапии АСК. Учитывая важную роль тромбоксана А<sub>2</sub> в качестве вторичного посредника, который вырабатывается в клетке в ответ на повреждение, выделение АДФ, коллагена и адреналина, применение последних в качестве лабораторных показателей в определении резистентности к АСК являлось ошибочным. Таким образом, лабораторная методика с применением подобных показателей не указывает исключительно на активность ЦОГ-1, что делает ее непригодной для определения ответа на антитромбоцитарную терапию АСК.

«Золотым стандартом» для оценки влияния АСК на реактивность тромбоцитов является оптическая агрегометрия, называемая также световой трансмиссионной агрегометрия. Методика, при наличии бесспорных преимуществ, имеет ряд недостатков, связанных в том числе и с трудоемкостью процесса. В настоящее время в практическое здравоохранение внедрены

портативные устройства, позволяющие оценить реактивность тромбоцитов непосредственно у постели больного, такие как оптическая детекция агглютинации тромбоцитов (VerifyNow). Более же специфическими для определения чувствительности ЦОГ-1 к АСК являются: измерение сывороточного уровня тромбоксана А<sub>2</sub> и агрегации тромбоцитов, вызванной арахидоновой кислотой. Наибольшее значение имеет резистентность к АСК, связанная с повышенным риском возникновения ишемических событий. Диапазон распространенности резистентности имеет разброс от <1% до 55%, в зависимости от исследуемой популяции пациентов, типа проводимого анализа и пороговых значений средне терапевтических доз АСК [217]. Истинные результаты по определению резистентности к АСК удается получить редко, когда ее изучают по методикам, определяющим ингибирование ЦОГ-1, к примеру агрегация тромбоцитов, вызванная арахидоновой кислотой [217, 232, 132, 218, 204, 208].

Высокий уровень резистентности к АСК, о котором сообщается в многочисленных источниках, может быть связан с неспецифическими методиками анализами ЦОГ-1, описанными ранее, низким комплаенсом и недостаточной дозировкой препарата - особенно у пациентов с высоким риском.

В исследовании ADPT-DES, в котором участвовало 8582 пациентов с ИБС, получавших АСК и клопидогрел, было показано, что после успешной имплантации стента с лекарственным покрытием резистентность к АСК (> 250 единиц реактивности АСК по анализу VerifyNow Aspirin) наблюдалась у 5,6% пациентов, что не коррелировало с частотой неблагоприятных исходов [155].

В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Eikelboom с соавторами, используя уровни метаболита 11-dh-TxB<sub>2</sub> в моче для оценки чувствительности пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий к АСК [72], обнаружили, что пациенты с высоким показателем метаболита имеют более высокий риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или сердечно-сосудистой смерти по сравнению с низким (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7; p = 0,009).

В аналогичном исследовании CHARISMA для клопидогрела было установлено, что высокий уровень метаболита 11-dh-TxB<sub>2</sub> в моче связан с

повышенным риском инсульта, ИМ или смертностью от сердечно-сосудистых событий по сравнению с самыми низкими уровнями данного метаболита (ОР 1,66, 95% ДИ 1,06–2,61,  $p = 0,03$ ) у пациентов, получавших АСК. Кроме того, лечение АСК в дозировке  $\geq 150$  мг было связано с более низкими уровнями 11-dh-TxB2 в моче, что указывает на дозозависимый эффект. Это одни из немногочисленных исследований, которые продемонстрировали тесную связь между чувствительностью пациентов к АСК и клиническими исходами. Однако следует отметить, что 11-dh-TxB2 служит показателем уровня продукции TxB2 во всем организме и может зависеть от факторов, не связанных с тромбоцитами, особенно при патологических состояниях воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний [159].

В настоящее время не существует установленной методики по оценке чувствительности пациентов к АСК, нет определения «резистентность к АСК» и неизвестна ее роль для пациентов с ОКС. Более того, клиническая эффективность изменения терапии, основанной на лабораторном обнаружении резистентности к АСК, не изучалась. Поэтому, за исключением небольшого количества исследований, в настоящее время не существует рекомендаций по тестированию пациентов на устойчивость к АСК или изменению терапии на основе результатов этих тестирований.

### **1.3. Лекарственные препараты, применяемые в двойной антиагрегантной терапии. Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов**

Активация тромбоцитов играет важную роль в инициации и развитии тромботических нарушений, которые являются основной причиной заболеваемости и смертности. Таким образом, антиагрегантная терапия является терапией выбора при ведении и лечении пациентов с тромботическими заболеваниями [170].

Несмотря на то, что в настоящее время доступно много антитромбоцитарных лекарственных препаратов, и некоторые из них широко



применяются для антиагрегантной терапии, клиническая проблема эффективного лечения артериального тромбоза до сих пор не решена полностью [77, 60, 140]. Следовательно, все еще существует необходимость в разработке новых ингибиторов тромбоцитарной активности с большей эффективностью и безопасностью или в использовании комбинированной терапии на основе доступных в настоящее время препаратов. Аденозиндифосфат (АДФ) является важным медиатором как физиологического гемостаза, так и тромбообразования. Хотя АДФ и считается слабым индуктором функции тромбоцитов, тем не менее, он является важным фактором, способствующим агрегации тромбоцитов, которая в свою очередь вызвана другими факторами (тромбином, коллагеном); данные факторы способствуют высвобождению АДФ из пулов накопления тромбоцитов, таких как плотные гранулы, где он присутствует в молярных концентрациях. Такая цепочка реакций по положительной обратной связи приводит к усилению агрегации тромбоцитов и образованию тромбов [206].

Тромбоциты экспрессируют два рецептора АДФ: рецептор P2Y<sub>1</sub>, который инициирует агрегацию тромбоцитов, и рецептор P2Y<sub>12</sub>, который усиливает этот процесс, приводя к образованию тромба. P2Y<sub>12</sub> является более значимой терапевтической мишенью в сравнении с P2Y<sub>1</sub> по предотвращению тромботических нарушений [173].

К основным клинически одобренным ингибиторам рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов относятся класс тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), аналог АТФ кангрелор и производное циклопентилтриазолопиримидина (ЦПТР) тикагрелор [60, 173].

Тиенопиридины представляют собой пролекарства, которые посредством биотрансформации преобразуются в короткоживущие активные метаболиты, и необратимо связываются с рецептором, ингибируя АДФ-индуцированную активацию тромбоцитов.

Кангрелор - первый внутривенный ингибитор рецептора P2Y<sub>12</sub>, который обратимо блокирует передачу сигналов АДФ неконкурентным образом.

Тикагрелор представляет собой аллостерический антагонист P2Y<sub>12</sub>, действующий непосредственно через обратимое связывание с рецептором P2Y<sub>12</sub>, что приводит к неконкурентному ингибированию индуцированной АДФ активации P2Y<sub>12</sub>. По этой причине он применяется для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом [233].

Клопидогрел, тикагрелор и прасугрел являются наиболее часто используемыми пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в современной клинической практике. Все три препарата имеют показания к применению при ОКС, однако в настоящих клинических рекомендациях прасугрелу и тикагрелору отдают предпочтение перед клопидогрелом по причине их клинических преимуществ [165]. Кангрелор, в свою очередь являясь первым одобренным ингибитором P2Y<sub>12</sub> для внутривенного введения, представляется наиболее многообещающим вариантом для чрескожных коронарных вмешательств [231].

### **1.3.1. Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов тиенопиридинового ряда: клопидогрел, прасугрел**

Клопидогрел является клинически значимым антиагрегантным препаратом, который показан пациентам с ОКС после установки стента [16].

Являясь пролекарством, клопидогрел подвергается ферментативной активации в печени, после которой необратимо ингибирует рецепторы P2Y<sub>12</sub>, расположенные на поверхности тромбоцитов, что в свою очередь тормозит весь каскад агрегации. Всасываясь в кишечнике, 85% лекарственного препарата под воздействием эстераз трансформируется до неактивного метаболита. Остальные 15% препарата изоферментами цитохрома P-450 (CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19) в печени превращаются сначала в промежуточный метаболит, а уже при участии CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19 биотрансформируются до активного тиольного метаболита, который посредством необратимой блокады на поверхности

тромбоцитов рецепторов P2Y<sub>12</sub> к АДФ ингибирует агрегацию тромбоцитов [145, 17]. Наиболее клинически значимым для метаболизма клопидогрела является фермент CYP2C19 [40].

Антиагрегантный эффект клопидогрела, несмотря на свою значимость, в общей популяции значительно варьируется, что подтверждается проведением АДФ-стимулированной оптической агрегометрии с помощью агрегометра Chronolog Lumi (модель 490) [195]. Данное явление было продемонстрировано в исследовании, в котором принимали участие 92 пациентов, у 31% которых была показана реакция агрегации тромбоцитов менее 10% через 24 часа после приема клопидогрела в дозе 300 мг [89]. Подобного рода вариативность ответов на антиагрегантную терапию частично может быть объяснена неполной активацией рецепторов [137]. Также выявлена взаимосвязь между низким ответом пациентов на антиагрегантную терапию и отрицательными исходами [156].

Принимая во внимание существующую вариативность ответов на лечение, важным предоставляется не только характеристика факторов, влияющих на эффективность препарата, но и выявление пациентов с генетическими вариациями, обуславливающими резистентность к терапии.

В исследованиях GRAVITAS и ARCTIC изучались подбор и коррекция дозы клопидогрела только на основании активности тромбоцитов [75, 214]. В обоих исследованиях изучалась группа пациентов, перенёсших ЧКВ, с применением высоких доз клопидогрела в сравнении со стандартной дозой, сплошным методом и в зависимости от активности тромбоцитов соответственно. По результатам исследований разницы в исходах лечения в течение 6 месяцев для исследования GRAVITAS и через 12 месяцев для исследования ARCTIC установлено не было. Результаты исследования ARCTIC не показали разницы в исходах лечения, когда подбор дозы клопидогрела основывался только на определении активности тромбоцитов (с использованием теста VerifyNow).

Прасугрел является тиенопиридиновым антагонистом рецепторов P2Y<sub>12</sub> с механизмом действия, весьма схожим с клопидогрелом, но в сравнении с ним имеет другие фармакокинетические свойства. Прасугрел подвергается

метаболизму с участием изоферментов семейства цитохрома-P450: CYP3A4 и CYP2B6 [14].

В крупном исследовании TRITON TIMI 38 [190] прасугрел сравнивали с клопидогрелом у пациентов с ОКС, которым планировалось проведение ЧКВ. Результаты исследования показали, что через 15 месяцев после начала приема антиагрегантов, применение прасугрела ассоциировалось с более низкой частотой возникновения комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и нефатального инсульта (9,9% против 12,1%, ОР: 0,81; 95% ДИ: 0,73–0,90). Также в рамках данного исследования проводилось генотипирование 1446 пациентов, по результатам которого не было выявлено влияния носительства мутантных аллелей генов *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2B6*, *CYP2C9* на остаточную активность тромбоцитов [145].

Таким образом, проведенный анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что для обеспечения клинической эффективности блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов тиенопиридинового ряда – клопидогрела и прасугрела наиболее важное значение имеет только носительство полиморфизма гена *CYP2C19* для клопидогрела.

### **1.3.2. Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов не тиенопиридинового ряда: тикагрелор**

Тикагрелор является новым антагонистом рецепторов P2Y<sub>12</sub>, который в отличие от препаратов тиенопиридинового ряда обратимо связывается с рецепторами и не является пролекарством. В исследовании PLATO применение тикагрелора ассоциировалось с более низкими показателями риска развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE), чем клопидогрел 9,8% против 11,7% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92) [226].

Тикагрелор быстро всасывается и достигает своего пика в плазме через 90 мин [211]. Всасывание тикагрелора из просвета кишечника может также опосредоваться Р-гликопротеином [220], после чего он обеспечивает прямой

антиагрегантный эффект [12]. Тикагрелор и его основной метаболит ARC124910XX (ARC) оказывают антиагрегантный эффект, причем последний составляет 30-40% концентрации в плазме, но имеет такую же эффективность, что и первый [219]. Тикагрелор метаболизируется преимущественно ферментом CYP3A4 [12].

На основании объединенных данных исследований ONSET / OFFSET [196] и RESPOND [205] было показано, что не существует никакой статистически значимой разницы в исходах лечения для пациентов, принимавших тикагрелор, независимо от аллельного статуса *CYP2C19* [133].

Было проведено полногеномное исследование по выявлению ассоциативных связей в отношении факторов, влияющих на плазменную концентрацию тикагрелора и его основного метаболита ARC, в котором приняли участие 3751 пациентов из когорты PLATO [225]. В исследовании выявлена ассоциативная связь между концентрацией тикагрелора и ARC в плазме и геном, кодирующим семейство переносчиков органических анионов 1B1 (*SLCO1B1*), а также между тикагрелором и геном CYP3A4 и между ARC и геном 2B7 (*UGT2B7*) UDP-глюкуронозилтрансферазы. Однако, хоть и была показана значительная связь между носительством генов и концентрацией тикагрелора в плазме, не было выявлено связи между их носительством и какими-либо различиями в клинических исходах.

#### **1.4. Роль фармакогенетики в двойной антиагрегантной терапии**

ДАТ, несомненно, является неотъемлемой частью лечения пациентов с ОКС, однако в ряде случаев у пациентов отмечается невосприимчивость к проводимому лечению, которая проявляется в виде различных осложнений. Данное явление в литературе принято обозначать как «резистентность к антиагрегантной терапии». По данным различных исследований, резистентность к антиагрегантной терапии отмечается примерно у 56% больных, получающих АСК, и у 10-25% пациентов, принимающих клопидогрел [127, 138, 85].

Механизмы формирования резистентности до конца не изучены и не систематизированы. В этом случае фармакогенетическое тестирование - доказательный инструмент для определения схемы лечения и прогнозирования потенциальной эффективности лекарственных средств и НПР перед их назначением [157, 76, 129, 84].

Современные исследования демонстрируют связь между носительством полиморфных аллелей генов ферментов, участвующих в метаболизме антиагрегантных препаратов, и индивидуальной чувствительностью к ним. [104]. Тикагрелор согласно клиническим рекомендациям является предпочтительным препаратом для ДАТ, тогда как клопидогрел показан в случаях недоступности или наличии противопоказаний в применении прасугрела и тикагрелора [16, 51, 49, 50]. Однако клопидогрел является лидирующим препаратом для назначения у пациентов с ОКС в России (клопидогрел в 71% случаев применяется стационарно, 69% - рекомендация при выписке; для тикагрелора 14% и 11%, соответственно) о чем свидетельствуют данные регистра РЕКОРД-3 [43]. По-видимому, данные обстоятельства можно объяснить несколько меньшей частотой развития НПР при применении клопидогрела по сравнению с другими антиагрегантами.

Как известно, изоформа *CYP2C19* играет наиболее значимую роль в активации клопидогрела [13, 145]. В литературных источниках описывается большое количество аллельных вариаций гена *CYP2C19* (он имеет порядка 34 аллельных вариантов) [154], часть которых имеют ассоциативную связь с активностью цитохрома *CYP2C19*. На сегодняшний день известно множество аллелей, связанных с изменением активности фермента *CYP2C19*: полной потерей, например *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*4*, *CYP2C19\*5*, *CYP2C19\*6*, *CYP2C19\*7*, *CYP2C19\*8*; со снижением активности, например *CYP2C19 \* 9*, *CYP2C19 \* 11*, *CYP2C19 \* 13*; или повышением активности - *CYP2C19\*17* [54, 239, 139, 160].

Самыми распространенными являются варианты дикого аллеля *CYP2C19\*1*, ассоциированные с нормальной скоростью метаболизма; медленные аллельные вариации *CYP2C19\*2* (*rs4244285*), *CYP2C19\*3* (*rs4986893*), связанные со

сниженной активностью изофермента и вариант аллеля *CYP2C19\*17* (*rs12248560*), обеспечивающий максимальную активность фермента [3, 141, 192, 88, 185]. Более того, распределение полиморфных аллелей *CYP2C19* имеет значительные отличия, касающиеся как отдельных лиц, так и целых этнических групп, проживающих на той или иной территории [32]. Примерно 2% европеоидов, 4% негроидной расы и 14% представителей азиатской популяции обладают фенотипом с низкой активностью изофермента *CYP2C19* [13] и до 45% пациентов являются промежуточными метаболиторами (IM) изофермента *CYP2C19*. Согласно исследованиям Российских ученых, в популяции РФ среди пациентов с ишемической болезнью сердца встречается около 30% носителей аллельных вариантов *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и *CYP2C19\*3* (*rs4986893*) [40]. Также была изучена распространенность полиморфных аллелей *CYP2C19* у пациентов России в зависимости от геолокации. Результаты свидетельствовали о статистически значимой разнице между частотой встречаемости аллельной вариации *CYP2C19\*3* (*rs4986893*) в центральной части России и Сибири [110].

В трех этнических группах Дагестана (лакцы, аварцы, даргинцы) также была продемонстрирована высокая дифференциация распределения полиморфных вариантов гена *CYP2C19* [143]. Большое количество работ, посвященных изучению распространенности полиморфизмов гена *CYP2C19* среди различных этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, демонстрируют статистически значимые различия между распределением мутантных аллелей *CYP2C19* в определенных этнических группах [21].

В Томском исследовании по определению распространенности вариантов *CYP2C19*, которое включало 130 человек русской этнической группы, вариант *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) встречался у 17,4%; *CYP2C19\*1/\*1* - 66,9%; *CYP2C19\*1/\*2* - 31,4% и *CYP2C19\*2/\*2* - 1,7% [39].

В исследовании Б.И. Кантемировой и соавт. [33], проведенном в АО с целью изучения распространенности генотипов *CYP2C19* среди различных этнических групп (русские, татары, калмыки, чеченцы, ингуши), было выявлено

преобладание аллели *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) у индивидуумов калмыцкой национальности (25%), тогда как для татарской, ингушской и чеченской этнических групп частота составила 14% 8% и 11%, соответственно.

Схожие результаты встречаются и в исследовании по изучению распространенности полиморфных аллелей у карачаевцев и черкесов, по результатам которого 26,4% карачаевцев и 31,2% черкесов являлись носителями по крайней мере одной аллельной вариации *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) [41]. Распространённость аллельного варианта *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) изучена среди популяций якутов, башкир, бурят, тувинцев и алтайцев [9, 148].

Ряд исследований посвящен изучению носительства полиморфных аллелей генов ферментов, участвующих в метаболизме клопидогрела, и выявлению ассоциативной связи между изменением фармакокинетики и фармакодинамики антиагреганта и носительством мутантной аллели [104].

Группой китайских учёных было проведено фармакогенетическое исследование крови 401 пациента с ОКС, принимающих клопидогрел, для выявления носительства полиморфных аллелей, с последующим определением активности тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии. В результате исследования были получены данные о том, что носительство мутантной аллели *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) связано со снижением количества активного метаболита клопидогрела в крови у пациентов, принимающих его в дозе 75 мг, а также с недостаточным подавлением активности тромбоцитов при антиагрегантной терапии [142].

В многоцентровом рандомизированном исследовании GRAVITAS были получены данные о том, что для пациентов с резко повышенной реактивностью тромбоцитов после ЧКВ не имеет никакого смысла в применении двойной дозы клопидогрела. Были получены сведения на основании анализа 40 полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (аллели *CYP2C19\*2*, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*17, а также *ABCB1* и *PON1*) посредством генотипирования 1152 образца крови. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии какого-либо ответа на двойную дозу клопидогрела у пациентов – носителей одной или двух полиморфных аллелей



гена *CYP2C19*, которые экспрессируют сниженную активность фермента. В сравнении с пациентами носителями «дикого» аллельного варианта у пациентов с гомозиготным носительством гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) отмечалось увеличение риска устойчивого повышения тромбоцитарной реактивности в течение 30 дней. Высокая реактивность тромбоцитов (до 62%) также наблюдалась у гетерозиготных носителей данного варианта гена в сравнении с нормальными и интенсивным метаболизаторами [214].

#### **1.4.1. Роль носительства полиморфных аллелей в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих антиагреганты**

Резистентность к антиагрегантной терапии может стать причиной осложнений у пациентов с ОКС после проведения ЧКВ. Пациенты с ОКС / ЧКВ, являющиеся промежуточными и медленными метаболизаторами (PM) *CYP2C19* и получающие клопидогрел, имеют повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента, по сравнению с пациентами, без нефункционального аллеля [13, 120, 200]. Доказано, что у пациентов с резистентностью к антиагрегантной терапии риск развития инфаркта миокарда (ИМ), эпизодов нестабильной стенокардии, ишемического инсульта в 2,5-3,5 раза выше по сравнению с пациентами, чувствительными к ней.

В исследовании Сулимова В.А. было выявлено, что резистентность к клопидогрелу повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через 6 мес терапии на 42%, а через 12 мес — на 45%. [29, 34].

Группой Российских ученых во главе с Зеленской Е.М. было проведено исследование по выявлению ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и развитием неблагоприятных конечных точек, которое включало 289 жителей крупных городов Сибири, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. По результатам исследования было выявлено, что одновременное носительство аллелей *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и *CYP2C19\*17* (*rs12248560*) связано с развитием серьезных неблагоприятных сердечных событий ( $p=0,016$ ) и

нежелательных реакций на фоне антиагрегантной терапии клопидогрелом по сравнению с нормальными метаболитами ( $p=0,046$ ) [27].

Во Франции по результатам исследования с участием 2208 пациентов, перенесших ИМ и принимающих клопидогрел, было выявлено, что у пациентов – носителей аллельных вариантов гена *CYP2C19* \*2 (*rs4244285*) и \*3 (*rs4986893*) более высокий риск развития неблагоприятных конечных точек по сравнению с группой пациентов не являющихся носителями полиморфных аллелей [139].

По результатам исследования Китайских ученых среди 345 пациентов, носительство полиморфных аллелей \*2 (*rs4244285*) и \*3 (*rs4986893*) гена *CYP2C19* ассоциировано с развитием резистентности, но не было связи между наличием полиморфных аллелей у пациента и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [161].

В другом китайском исследовании, в котором проводилось фармакогенетическое тестирование со скринингом генотипов *CYP2C19* у 568 пациентов, было выявлено, что в группе носителей полиморфных аллелей *CYP2C19* \*2 (*rs4244285*) и \*3 (*rs4986893*) риск возникновения ишемических событий после установки стента намного выше по сравнению с носителями аллеля *CYP2C19* \*1/\*1 [73].

Группой исследователей под руководством Sibbing D и др. было проведено генотипирование 772 пациентов, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием на фоне ДАТ. Фармакогенетическое тестирование выявляло аллели *CYP2C19*\*1 и \*2. Первичная конечная точка или вероятный тромбоз стента определялись во временном горизонте в 6 месяцев после установки стента. По результатам исследования было выявлено, что у пациентов, являющихся носителями по крайней мере одного варианта аллеля *CYP2C19*\*2 риск развития повторного тромбоза был гораздо выше, чем у пациентов - носителей функционально-активных аллелей [117].

Группой немецких ученых в рамках исследования «EXCELSIOR» было изучено полиморфное носительство аллелей гена *CYP2C19* среди 797 пациентов, перенесших ЧКВ, а также явление повышенной реактивности тромбоцитов на

фоне приема клопидогрела. По результатам исследования выявлено, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* ассоциировано у пациентов с повышенной остаточной активностью тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии, а также с неблагоприятным клиническим исходом при плановом ЧКВ во временном горизонте в один год [115].

Исследователями в Польше определялось наличие ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и развитием повторного ОКС, с участием 105 пациентов перенесших ОКС и с проведенным ЧКВ. У пациентов также изучалась функциональная активность тромбоцитов и по результатам исследования среди 11 носителей полиморфных аллелей *CYP2C19* у двух пациентов в течение 12 месяцев после ЧКВ отмечались повторные случаи ОКС [91].

Одним из возможных серьезных осложнений на фоне генетически обусловленной резистентности к антиагрегантной терапии является тромбоз стента [111, 108, 180, 200, 117].

Ассоциативная связь между наличием полиморфной аллели *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) и осложнением в виде тромбоза стента в течение 6-ти месяцев после проведенной операции на фоне двойной антиагрегантной терапии изучалась в исследовании Giusti В и соавторов в 2009 году в рамках крупного исследования RECLOSE. Было обследовано 772 пациента на носительство полиморфизма *CYP2C19\*2* и RPR. Результаты свидетельствовали о том, что среди пациентов с тромбозом стента или сочетанием тромбоза с внезапной смертью частота распространенности медленной мутантной аллели была выше, чем у пациентов без осложнений (51,7% vs 31,2%  $p=0,02$ ; 54,1% vs 31,3%  $p=0,025$  соответственно) [202].

В 2015 году был проведен первый мета-анализ отечественных исследований фармакогенетических аспектов клопидогрела, по результатам которого было показано, что носительство полиморфизма *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) достоверно повышало риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений: острый

ИМ, сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, транзиторная ишемическая атака [42].

В 2012 году группой ученых во главе с Jang Jae-Sik был проведен мета-анализ, включивший в себя 16 когортных проспективных исследований полиморфизма *CYP2C19* и риска неблагоприятных исследований у пациентов с ОКС в различных этнических популяциях. В общей сложности в анализ было включено 7035 пациентов с носительством аллели гена *CYP2C19* с потерей функциональной активности и 13750 пациентом с диким вариантом гена. Результаты свидетельствовали о более частом возникновении неблагоприятных исходов у пациентов с носительством аллелей, связанных с потерей функциональной активности фермента, в азиатской популяции в сравнении с западной (ОР 1,89, 95% ДИ 1,32-2,72 и ОР 1,28 95% ДИ 1,00-1,64, соответственно). Также на основе результатов авторами был сделан вывод о том, что в группе пациентов, являющихся носителями по крайней мере 1 аллеля связанного с потерей функциональной активности *CYP2C19*, риск возникновения тромбоза стента и смертность в два раза больше по сравнению с обладателями дикого варианта [178]

В литературных данных так же имеются исследования, результаты которых говорят о наличии ассоциативной связи между носительством аллели *CYP2C19\*17 (rs12248560)* и возникновением кровотечений у пациентов на фоне антиагрегантной терапии клопидогрелом [114, 222].

Ученым Во Huang с соавторами был проведен мета-анализ с целью выявления связи между носительством аллели *CYP2C19\*17 (rs12248560)* и развитием риска клинически неблагоприятных событий, включающих кровотечение на фоне приема клопидогрела. Анализ включал в себя 13 исследований и 14329 пациентов, а результаты показали, что носительство *CYP2C19\*17 (rs12248560)* связано с риском возникновения MACE (ОР = 0.76, 95% ДИ: 0.60–0.98,  $P = 0.03$ ), а также связано с риском возникновения кровотечений у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ОР = 1.89, 95% ДИ: 1.09–3.25,  $P = 0.02$ ) [127].

### 1.4.2. Вклад носительства других полиморфных маркеров в течение острого коронарного синдрома и исходы лечения

В процессе активации системы свертывания крови витамин К играет важную роль, непосредственно участвуя в синтезе протромбина, антикоагуляционных белков С, S, Z, остеокальцина, а также VII, IX, X факторов свертывания крови. [102].

Витамин К поступает в организм человека с пищей (зеленые овощи, растительные масла, печень животных) в неактивной форме, в связи с чем не оказывает коагуляционного эффекта на данном этапе. В процессе метаболизма под воздействием фермента эпоксид редуктазы он переходит в различные активные формы. Фермент *VKORC1* катализирует превращение витамина К<sub>2</sub>, 3 в гидрохинон витамина К, который является важным кофактором для гамма-карбоксилазы, которая катализирует гамма-карбоксилирование факторов прокоагуляции, вызывая синтез активных факторов свертывания. В случае дефицита или снижения функциональной активности фермента эпоксид редуктазы может наблюдаться гипофункция коагуляционных витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Сниженная активность фермента эпоксид редуктазы может быть генетически-обусловлена. Известно, что ген *VKORC1* кодирует активность субъединицы 1 комплекса эпоксид редуктаза-витамин К [207, 121].

Было установлено, что полиморфизм *VKORC1* (-1639G>A) является основным маркером, ответственным за вариабельность ответа пациентов на фармакологическое действие перорального антикоагулянта варфарина. Генотип (1639G>A) и связанный с ним гаплотип могут независимо определять 20-25% вариабельности дозы варфарина. Недостаточное карбоксилирование витамин К-зависимых белков у пациентов со специфической мутацией в  $\gamma$ -карбоксилазе приводит к нарушениям свертываемости крови. Также установлено, что

носительство полиморфных аллелей гена *VKORC1* может приводить к развитию кровотечений и тромбозов [158].

Многочисленные исследования показывают, что витамин К–зависимые белки участвуют в кальцификации сосудов и развитии атеросклеротических осложнений [193]. Было показано, что ингибирование *VKORC1* варфарином приводит к недостаточному карбоксилированию матриксного белка Gla (MGP) и последующей медиальной кальцификации стенки артериального сосуда, принимая участие в патогенезе ОКС.

Кальцификация артерий коррелирует с повышенной частотой развития ишемических эпизодов у пациентов, перенесших ангиопластику [134]. Прогрессирование атерогенеза способствует росту бляшки и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Было показано, что медиальная кальцификация связана с течением сахарного диабета и развитием терминальной стадии почечной недостаточности, а также является прогностическим маркером сердечно-сосудистой смертности у пациентов, нуждающихся в гемодиализе [65]. Несмотря на то, что *VKORC1* опосредует витамин К–зависимое  $\gamma$ -карбоксилирование, которое вовлечено в процесс кальцификации, остается неизвестным, может ли это приводить к более высокому риску ССЗ.

Пациентам с ОКС после проведения ЧКВ помимо назначенной ДАТ, может быть назначена антикоагулянтная терапия в случае изменения лабораторных показателей активности свертывающей системы крови. В этой связи изучение полиморфизма генов *VKORC1* может иметь важный прогностический характер у пациентов с ОКС. В 2009 году было проведено проспективное исследование по изучению ассоциативной связи между носительством полиморфизма *VKORC1* (*rs2359612*) и исходами лечения у пациентов с ОКС, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием. В исследование было включено 764 пациента, подвергшихся установке стента в период 2003-2006 гг., а временной диапазон наблюдения составил  $631 \pm 251$  день. В качестве первичной конечной точки служили сердечно-сосудистая смерть, негеморрагический инсульт и ИМ. По результатам исследования генотип *TT* выявлен у 83,8% пациентов, не *TT*-

генотипы были определены у 16,2% больных. Было установлено, что у пациентов не носителей *TT* варианта частота развития сердечно-сосудистых событий была несколько выше (7,3%) чем у носителей (3%) (ДИ:1,14-5,78,  $p=0,032$ ) [236]. В исследовании Wang Y. и соавт. была установлена взаимосвязь между носительством аллеля гена *VKORC1* С локуса +2255 и повышенным почти в два раза риском таких сосудистых заболеваний, как инсульт (95% ДИ: 0,58-2,41,  $p<0,001$ ), ИБС (95% ДИ: 1,24-2,38,  $p<0,01$ ) и аневризмы аорты (95% ДИ:1,04-3,48,  $p<0,05$ ). Повышенный риск развития ССЗ у пациентов с полиморфными аллелями авторы предположительно связывали со снижением уровня остеокальцина, вызванного дефицитом витамина К. Подобное снижение уровня остеокальцина ведет к снижению накопления кальция в костной ткани, что свою очередь приводит к повышению риска кальцификации сосудов и прогрессированию атеросклероза у пациентов [237]. Вклад носительства генотипов *VKORC1* в усиление процесса тромбообразования у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий изучался в работе Рубаненко А.О. с соавт [5]. В исследовании было показано, что носительство аллельного варианта *СС* гена *VKORC1*, которое проявляется в виде повышенного содержания фермента в клетках, связано с повышением концентрации (более 210%) активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ) в 1,4 раза в сравнении с пациентами у которых идентифицированы генотипы *СТ* и *ТТ* [5]. У пациентов с ОКС АТИФ также рассматривался в качестве фактора тромбообразования [199].

#### **1.4.3. Пути преодоления резистентности к антиагрегантной терапии**

Проблема резистентности к антиагрегационной терапии имеет статус неразрешенной в мировом научном сообществе уже довольно длительное время. За последнее десятилетие было показано, что ДАТ приносит значительную пользу в вторичной профилактике осложнений у миллионов пациентов с ОКС, подвергающимся ЧКВ, и тем, у кого на фоне фибрилляции предсердий не возможен приём варфарина. В последние годы наблюдается увеличение частоты

пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ с установкой стентов. При этом большая доля внимания уделяется решению проблем, которые связаны с возникающими у пациентов тромбозами стентов и рестенозами в них на фоне ДАТ. Тромбоз стента является серьезным событием, возникающим в результате окклюзии просвета эндопротеза тромбом, и данное осложнение, обладая широким хронологическим спектром, может произойти в период от нескольких минут до десятков лет после имплантации стента [201, 215]. В течение первого года после имплантации примерно в 0,5-3,12% случаев у пациентов развивается тромбоз стента [30].

Казалось бы, применение ДАТ должно давать уверенность в отсутствии каких-либо осложнений в виде тромбозов, однако ряд исследований подтверждает, что без контроля активности тромбоцитов даже на фоне приема антиагрегантных препаратов в составе ДАТ нет гарантии эффективного снижения повторных сердечно-сосудистых событий [30, 20]. Поэтому возможным решением в предотвращении неблагоприятных последствий резистентности к антиагрегантной терапии может быть регулярное проведение у пациентов контроля уровня остаточной активности тромбоцитов [187, 28].

У пациентов с сохраняющимися высокими показателями остаточной активности тромбоцитов на фоне ДАТ возможными путями решения могут быть: замена клопидогрела на ингибиторы P2Y<sub>12</sub> нового поколения – тикагрелор, прасугрел (не метаболизирующиеся *CYP2C19*); увеличение дозы лекарственного препарата у носителей дикого типа гена *CYP2C19* [28]. Однако следует учитывать, что зачастую смена одного препарата на другой требует дополнительного времени, а новые лекарственные средства такие как тикагрелор и прасугрел имеют высокую стоимость и доступны не всем слоям населения. Также учитывая взаимосвязь между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* и развитием резистентности к клопидогрелу можно сделать вывод о том, что, увеличение дозы препарата не несет никакой пользы в лечении резистентных пациентов, о чем свидетельствуют результаты крупного рандомизированного исследования GRAVITAS [214].



Исследования фармакокинетических и фармакодинамических свойств клопидогрела привели к выявлению специфических генетических полиморфизмов, таких как *CYP2C19\*2* и *ABCB1*, участвующих в метаболическом превращении пролекарственной формы клопидогрела в его активный метаболит, который в конечном итоге связывается с рецептором АДФ, ответственным за антиагрегантный эффект. С тех пор было доказано, что снижение функции ферментов на фоне носительства аллелей связано с нарушением фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела и ухудшением клинических исходов, причем у пациентов гомозиготных по этому полиморфизму показатели были хуже, чем у гетерозиготных, что делает биологическую основу проблемы резистентности более убедительной [118, 120, 117, 139, 116]. Учитывая большое число людей во всем мире, которые нуждаются в терапии клопидогрелом по различным показаниям для вторичной профилактики, даже консервативные оценки распространенности этих генетических полиморфизмов порядка 25% делают их приоритетными для клинических исследований.

В исследовании Singh и соавт. проведен мета-анализ 19601 пациентов из 14 исследований и подтверждена связь между статусом носителя полиморфизма *CYP2C19\*2* и повышенным риском развития MACE (ОР 1,28, ДИ 1,06-1,54; P = 0,009) [112]. Эта связь также справедлива для риска ИМ и тромбоза стента, однако подобные результаты необходимо интерпретировать в контексте значительной неоднородности между исследованиями в отношении этих исходов. В анализе не было выявлено никакой связи между полиморфизмом *CYP2C19\*2* и исходами в виде кровотечений. Кроме того, исследователи не обнаружили связи между статусом носительства полиморфизма *ABCB1* и риском будущих исходов в виде MACE или кровотечений. Авторы исследования попытались представить свои результаты в перспективе, предоставляя параметры чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности для генетического тестирования. В первую очередь внимание на себя обращает отрицательная прогностическая ценность генетического тестирования на MACE (92-99%), в то время как низкая положительная прогностическая ценность

порядка 3-10% не является обнадеживающей. Таким образом, публикация Singh и соавт. дополняет значительный объем существующей литературы, касающейся важности изучения носительства полиморфизмов *CYP2C19\*2* и связанного с ними риска сердечно-сосудистых событий.

Предыдущие крупные обсервационные исследования, включенные в мета-анализы, имели аналогичные результаты, хотя и с некоторыми заметными отличиями. Simon и соавт. изучили 2208 пациентов с острым ИМ в исследовании FAST-MI (французский регистр острого ИМ с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST), показав, что у пациентов, несущих любые два из полиморфизмов *CYP2C19*, связанных с потерей функции, частота MACE в течение 1 года была значительно выше. Умеренная ассоциативная связь была также выявлена между генетическим статусом по гену *ABCB1* и развитием MACE [139].

Mega и соавт. оценили генетические варианты *CYP450* и их связь с развитием MACE у 1477 пациентов, получавших клопидогрел, в исследовании TRITON-TIMI 38 (исследование для оценки улучшения терапевтических результатов путем оптимизации ингибирования тромбоцитов прасугрелом). Носительство полиморфной аллели *CYP2C19\*2* было связано с повышенным риском тромбоза стента и развитием MACE, но не с исходами в виде кровотечений [120].

Несмотря на то, что доказанным является высокий риск развития клинической резистентности к клопидогрелу у пациентов с носительством полиморфизмов гена *CYP2C19*, однозначного решения проблемы резистентности пока не предвидится. Как было показано в исследованиях GRAVITAS и TRIGGER-PCI, попытки оптимизировать терапию клопидогрелом с применением подхода, основанного на измерении только ВОПТ, не увенчались успехом [214, 57]. В исследовании GRAVITAS 5429 пациентов, получавших обычную дозу клопидогрела, прошли лабораторное исследование для оценки функциональной активности тромбоцитов, из которых затем 2214 пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [ $P2Y_{12}$  реактивных единиц (PRU)  $\geq 230$ ] были

рандомизированы по группам для продолжения приема 75 мг клопидогрела или для получения нагрузочной дозы 600 мг и поддерживающей дозы 150 мг [214]. Через 6 месяцев совокупная первичная конечная точка сердечно-сосудистой смерти/ИМ/тромбоза стента была одинаковой в обеих группах, составив 2,3% при использовании предопределенного порогового значения 230 PRU. Эта стратегия не была связана со значительно более низким риском первичной конечной точки через 60 дней или через 6 месяцев.

Последующий анализ с применением порогового значения 208 PRU (основанное на более поздних данных исследований 3T/2R14 [163] и TRIGGER-PCI [57]) показал, что пациенты с реактивностью тромбоцитов ниже этого порогового значения имели более низкий риск первичной конечной точки как через 60 дней, так и через 6 месяцев. В исследовании TRIGGER-PCI пациенты со стабильной ИБС, имеющие высокую реактивностью тромбоцитов на фоне лечения (>208 PRU по тесту «VerifyNow») после планового ЧКВ с имплантацией по крайней мере одного стента с лекарственным покрытием были рандомизированы в группы по приему прасугрела в дозе 10 мг в день и клопидогрела в дозе 75 мг в день. Реактивность тромбоцитов пациентов, получавших исследуемый препарат, была повторно оценена через 3 и 6 месяцев. Исследование было прекращено досрочно из-за причины более низкой, чем ожидалось, частоты развития первичной конечной точки [57].

На основании данных фундаментальных исследований, доказавших вклад носительства гена *CYP2C19*, связанного с потерей функциональной активности фермента, в нарушение метаболизма клопидогрела, консорциумом врачей в США был разработан документ, носивший характер рекомендаций по внедрению фармакогенетических тестирований гена *CYP2C19* в клиническую практику ведения пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ и принимающих клопидогрел. В рекомендациях перечислены конкретные показания для антиагрегантной терапии инициированной фармакогенетическим исследованием *CYP2C19* [87].

### **1.5. Фармакоэкономические, фармакоэпидемиологические аспекты антиагрегантной терапии, основанной на результатах фармакогенетического тестирования**

Клиническое применение исследования фармакогенетических биомаркеров продолжает развиваться, поскольку обнаруживаются и проверяются новые генетические вариации, связанные с безопасностью и эффективностью лечения. Количество инструкций на ЛП, содержащих информацию о фармакогенетических тестах, также неуклонно растет. Фармакогенетические исследования успешно проводятся в области психиатрии, онкологии и в кардиологической практике [186, 230, 81, 103, 223, 62].

Регулярное внедрение ФГТ требует доказательств их экономической эффективности. С этой целью проводят фармакоэкономические исследования.

Фармакоэкономика часто рассматривается как раздел экономики здравоохранения. Однако фармакоэкономика — это мультидисциплинарная область, поскольку основные принципы ее концептуальной основы пересекаются как с экономикой здравоохранения, так и с результатами клинических исследований, связанных с фармацией [126]. Подобно традиционной экономике, фармакоэкономика оценивает выбор, который встает перед специалистом, принимающим решение, а также суммарные затраты и результаты, связанные с этим выбором [197]. Полученная информация служит неким инструментом для оптимального распределения ресурсов здравоохранения, который в последующем стандартизируется. В частности, фармакоэкономические исследования могут помочь клиницистам выбрать наиболее рентабельные варианты лечения и помочь в принятии решений о финансировании и управлении фармацевтической продукцией в системе здравоохранения или национальных программах медицинского страхования отдельной страны [166, 124]. В большинстве зарубежных фармакоэкономических исследованиях с целью оценки наиболее экономически выгодного варианта лечения используются такие показатели как инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER), который

представляет собой прирост стоимости одной дополнительной единицы эффективности (QALY), выраженный в стоимости. В этом случае наиболее выгодной будет та стратегия, в которой ICER меньшего значения в денежных единицах страны [25]. На ряду с фармакоэкономическими исследованиями фармакоэпидемиологический анализ позволяет получить наиболее реальные данные о характере пациентов (усредненный портрет пациента определенного заболевания), структуре заболеваемости, коморбидности, о структуре назначения лекарственных препаратов при изучаемых патологиях. В аспекте изучения структуры потребления существуют различные методики её определения, в частности предложенная ВОЗ ATC/DDD методология.

ФГТ применяется с целью идентификации пациентов с потенциальным отсутствием эффективности или высоким риском НПР при применении лекарственных средств [184, 174].

Упреждающая идентификация статуса носительства аллельных вариаций *CYP2C19* \*2 или \*3 может позволить персонифицировать антиагрегантную терапию, с целью выборочного применения дорогих альтернативных антиагрегантов у пациентов, которые не имеют терапевтического ответа на клопидогрел (тем, у кого есть мутации связанные с отсутствием активности фермента), в то время как клопидогрел может быть назначен остальным пациентам [188]). Однако добавочная стоимость генетического тестирования может не оправдывать затрат, потраченных на тестирование. Реальная стоимость генетического тестирования выходит за рамки кажущейся стоимости приобретения теста и стоимости ресурсов, используемых при его проведении.

С момента одобрения прасугрела и тикагрелора было проведено множество исследований, по экономической оценке лечения данными препаратами, [113, 144, 221, 101, 95, 99, 227, 100, 96, 169, 167, 168, 97, 2, 94, 209], в частности за последние 5 лет, для определения экономической эффективности применения антиагрегантной терапии, основанной на результатах генотипирования, которая проводится с разных позиций и в отношении различных вмешательств [59]. Анализ базового сценария лечения, проведенный Wang Y. с соавторами и Sorich

М.Д. с соавторами, показал, что лечение тикагрелором, основанное на генотипировании, было экономически эффективным по сравнению со стандартным применением клопидогрела (ICER/QALY в размере 2560 долларов США и 6000 австралийских долларов соответственно) [96, 100]. Wang Y и соавторы пришли к выводу, что лечение, основанное на генотипировании, было преобладающей схемой по сравнению со стандартным назначением тикагрелора [96]. С другой стороны, Sorich M.J. и Crespin D.J. с соавторами в ходе анализа обнаружили, что стандартное назначение тикагрелора было экономически более эффективным по сравнению с генотип-ориентированной терапией с ICER/QALY в размере 23 000 австралийских долларов и 10 059 долларов США, соответственно [100, 227]. Результаты полученные в исследованиях Patel V. с соавторами, Borse M.S. с соавторами, Reese E.S. с соавторами и Panattoni L. с соавторами свидетельствовали о том, что лечение на основе генотипирования было более экономически выгодным по сравнению со стандартным назначением клопидогрела (инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER) / MACE или предотвращенное кровотечение - 50 308 долларов США; ICER/QALY на 4200 долларов США; 24 617 новозеландских долларов; и 2300 долларов США соответственно) и является доминирующей стратегией по сравнению со стандартным (слепым) назначением прасугрела [101, 113, 95, 221]. В исследовании Kim K. и соавторов показано, что основанное на генотипировании лечение тикагрелором как у промежуточных, так и у медленных метаболизаторов *CYP2C19* являлось наиболее экономически выгодной стратегией с величиной ICER/QALY в размере 29 412 долларов США, тогда как стратегия лечения только тикагрелором основанного на генотипировании только для медленных метаболизаторов *CYP2C19* не являлась экономически выгодной [99]. В трех исследованиях Jiang M. и соавторов в 2015, 2016 и 2017 году было показано, что стандартное назначение альтернативных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> являлась наиболее экономически выгодным по сравнению со стандартным назначением клопидогрела с величинами ICER / QALY в размере 28 542 долларов США, 43 683 доллара США и 139 588 долларов США соответственно [169, 167, 168]. Yu Fu

и соавторы в своем анализе с построением модели Маркова А.А. получили выводы о том, что наиболее экономически выгодной являлась стратегия стандартного назначения тикагрелора (ICER/QALY 33875 юаней) по сравнению со стандартным назначением клопидогрела или генотип-ориентированным лечением у пациентов с ОКС после ЧКВ [94]. Учеными из Катара под руководством Sawsan Al. Mukdad были проведены кратко- и долгосрочный анализы экономической эффективности персонализированного назначения клопидогрела, основанного на генотипировании *CYP2C19*, и традиционных подходов к назначению клопидогрела и тикагрелора у пациентов после ЧКВ. На основе полученных данных было сделано заключение о том, что у пациентов после ЧКВ с экономической точки зрения является предпочтительной стратегия лечения на основании генотипирования, за которой следует стратегия стандартного назначения клопидогрела, а затем стандартное назначение тикагрелора [209].

В России рациональность применения ФГТ у стентруемых пациентов с ОКС изучалась Барышевой В.О. в 2016 году. Проведенный 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 [2]. Изучение экономической целесообразности лечения инициированного ФГТ проводилось и для других фармакологических групп препаратов. Например, в исследовании Абдуллаева Ш.П. и соавт. [1] изучалось насколько выгодно генотипирование для персонализации лечения дабигатраном у пациентов с фибрилляцией предсердий. Группа ученых под руководством Курылева А.А. [6] проводили оценку фармакоэкономической целесообразности применения ФГТ гена *CYP2D6* при назначении антипсихотиков в рамках психиатрического стационара.

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что результаты проведенных фармакоэкономических исследований оценки рациональности широкой имплементации фармакогенетических исследований в реальную клиническую практику несколько противоречивы и нуждаются в

систематизации. Отсутствие единых, универсальных выводов в подобных исследованиях, обусловлено, на наш взгляд, с одной стороны различной частотой встречаемости полиморфных генов биотрансформации ЛС, а, следовательно, различной актуальностью и степенью востребованности ФГТ, неоднородностью частоты развития клинической резистентности к антиагрегантам в различных популяционных группах. С другой стороны, генетическая неоднородность пациентов и индивидуальные реакции на лекарственные препараты диктуют необходимость проведения фармакоэкономических исследований имплементации фармакогенетических тестов для рационализации формирования бюджета здравоохранения, обеспечения пациентов с ОКС после ЧКВ наиболее эффективными и безопасными ЛС, не требующими дополнительных экономических затрат на коррекцию НПР, и, в целом, должны быть направлены на преодоление проблемы резистентности к антиагрегантам.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало в себя четыре этапа:

1. Проведение на основе рекомендаций PRISMA систематического обзора фармакоэкономических исследований по оценке имплементации фармакогенетического тестирования для выбора антиагрегантного средства у стентлируемых пациентов с острым коронарным синдромом.
2. Анализ рынка антиагрегантных лекарственных препаратов в Российской Федерации и оценка потребления антиагрегантных средств в аптечных и лечебно-профилактических учреждениях города Астрахани за период 2019-2022.
3. Изучение частоты встречаемости полиморфного носительства гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства и установление ассоциативной связи между носительством изучаемых минорных аллелей и частотой сердечно-сосудистых осложнений.
4. Фармакоэкономический анализ целесообразности проведения фармакогенетического тестирования у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства, перед назначением двойной антиагрегантной терапии.

Исследование выполнено в рамках реализации Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом». При сборе биологического материала соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 гг.), имеется заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 14.04.2021). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение генотипирования.

Набор клинико-генетического материала для исследования проводился в следующих организациях:

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (ФЦЦСХ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань)

2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения АО «Городская клиническая больница №3 имени С.М. Кирова» (ГКБ№3) (г. Астрахань)

3. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения АО Александрo-Мариинская областная клиническая больница (АМОКБ) (г. Астрахань)

Основными критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) Полученное информированное согласие индивидуума или его законного представителя на участие в проводимом исследовании.
- 2) Пациенты с ОКС на фоне ДАТ, которым потребовалось ЧКВ
- 3) Наличие сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 месяцев после проведенного ЧКВ у пациентов с ОКС на фоне ДАТ.

Критерии исключения в исследовании:

- 1) Отказ индивидуума от участия в исследовании.
- 2) Курение
- 3) Диагноз отличный от ОКС.
- 4) Отсутствие назначенной двойной антиагрегантной терапии.
- 5) Низкий комплаенс
- 6) Возраст <18 лет
- 7) Наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, редкой наследственной непереносимости галактозы, дефицита лактазы и синдрома глюкозно-галактозной мальабсорбции.
- 8) Одновременный, длительный приём других ЛС, являющихся индукторами/ингибиторами CYP2C19.

Установление диагноза ОКС проводилось в соответствии с МКБ-10, профильными специалистами. Объем диагностических исследований и лечебных манипуляций выполнены в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи данной категории больных.

Фармакогенетическое тестирование всех участников исследования по полиморфизму *rs4244285* гена *CYP2C19* выполнялось на базе Научно-исследовательского центра (НИЦ) ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

## **2.1. Систематический обзор исследований по фармакоэкономической оценке имплементации фармакогенетического тестирования при назначении антиагрегантных средств у пациентов с острым коронарным синдромом**

Систематический обзор анализа исследований по ФГТ и экономической оценке внедрения генетического тестирования при назначении антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ проведен в электронных базах данных:

Elibrary (<https://www.elibrary.ru/>);

Google Scholar (<https://www.scholar.google.ru/>);

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);

Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>);

PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>).

Поисковый запрос был сформирован следующим образом: «генетические особенности+антиагрегационная терапия+этнические группы»; «*CYP2C19*+клопидогрел+эффективность антитромбоцитарной терапии»; «тромбоз стента+полиморфизм *CYP2C19* (*rs4244285*, *rs4986893*, *rs1224856*)+остаточная реактивность тромбоцитов»; «полиморфизм *CYP2C19* (*rs4244285*, *rs4986893*, *rs1224856*+резистентность к клопидогрелу»; «двойная

антиагрегантная терапия+полиморфизм генов+фармакогенетика»; «антиагрегантные препараты+клиническая резистентность»; «CYP2C19+клопидогрел»; «pharmacogenomics+antiplatelet therapy+CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs1224856)»; «polymorphism + CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs1224856)+stent thrombosis»; «фармакоэкономика+фармакогенетика».

Критерии включения для поиска в систематический обзор: сравнительный фармакоэкономический анализ лечения «с генетическим тестированием» и традиционным вариантом слепого назначения антиагреганта; выявление носительства *CYP2C19*\*2 (*rs4244285*).

Критерии исключения для публикаций по клинико-экономической оценке: обзорные публикации; дублирующие публикации; рукописи, не имеющие сравнительного анализа; отсутствие экономической оценки внедрения ФГТ (рисунок 1).

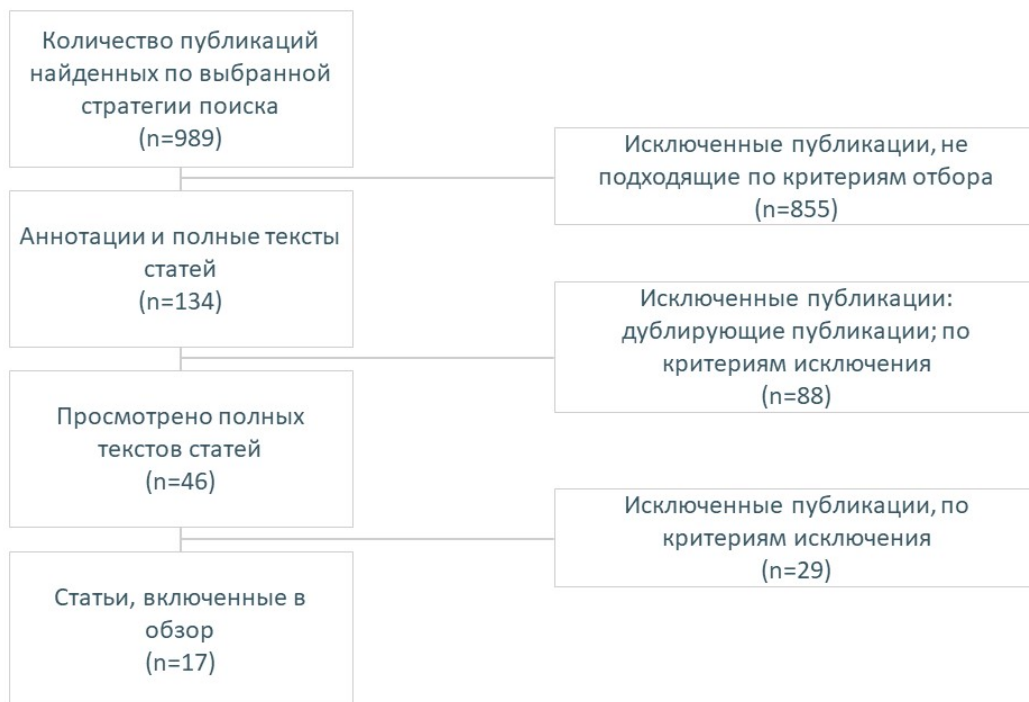


Рисунок 1 - Структура сбора публикаций для систематического обзора по PRISMA

В обзор были включены только публикации с удовлетворительным или хорошим качеством описанной методологии. Систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (PRISMA – The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [194]. Это методология определения алгоритма создания систематического обзора в соответствии с чек-листом, содержащим 27 контрольных пунктов с подробным их описанием и примерами их учета/соблюдения как при создании обзора, так и при проведении его качественной оценки. Таким образом, систематический обзор имеет строгий дизайн исследования, с критериями включения и исключения в соответствии с правилами PICO [194]. Обращение к систематическому обзору позволяет провести критический анализ результатов научных исследований с самой высокой степенью доказательности. На основании систематических обзоров и мета-анализов строятся гайдлайны (клинические рекомендации) и стандарты оказания медицинской помощи. Систематический обзор результатов фармакоэкономической оценки использования ФГТ в реальной клинической практике создает доказательную основу для более успешной имплементации молекулярно-биологических методов в здравоохранение.

Показателями результата в публикациях, являлись наблюдаемые тенденции в отношении сравниваемых экономических эффектов антиагрегантной терапии с генотипированием по *CYP2C19* по сравнению с обычным применением антиагрегантов, включая общую стоимость лечения, предотвращение затрат и ICER.

## **2.2. Анализ структуры рынка антиагрегантных средств, зарегистрированных в РФ**

Непосредственно перед оценкой структуры потребления была проведена оценка фармацевтического рынка и экономический анализ доступности антиагрегантных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, который заключался в вычислении таких параметров, как показатель

ликвидности цены, коэффициент адекватности платежеспособности и линейный индекс дистрибуции. Проведен анализ всех лекарственных препаратов зарегистрированных в ГРЛС [7] из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) (АТХ код В01АС) по следующим международным непатентованным наименованиям (МНН) и лекарственным формам (ЛФ), представленным в таблице 1.

Таблица 1 - Лекарственные препараты, для которых определялась доступность

№	МНН	Дозировка	Лекарственная форма/фасовка
1	Клопидогрел	75 мг	таб.п.п.о./28 шт
2	Клопидогрел + Ацетилсалициловая кислота	75 мг + 100 мг	таб.п.п.о./28 шт
3	Ацетилсалициловая кислота	50 мг	таб.п.к.о./30 шт
		100 мг	
4	Дипиридамол	25 мг	таб.п.п.о./120 шт
		75 мг	таб.п.п.о./40 шт
5	Тикагрелор	90 мг	таб.п.п.о./168 шт
			таб.п.п.о./56 шт
			таб.п.п.о./168 шт
			таб.п.п.о./56 шт
6	Прасугрел	10 мг	таб.п.п.о./28 шт

Для расчета вышеупомянутых показателей был проведен мониторинг средних розничных цен по РФ. ЛС, включенные в анализ, входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП), поэтому вопрос ценообразования регулируется законодательством РФ и имеет фиксированный порядок. Вместе с тем, для каждого региона устанавливается индивидуальный уровень предельной надбавки. В связи с чем стоимость для каждого лекарственного препарата была рассчитана нами как средняя стоимость по стране, которая представляла собой среднее значение цен в городах - административных центрах восьми федеральных округов (Центральный (ЦФО), Северо-Западный (СЗФО), Южный (ЮФО), Северо-Кавказский (СКФО), Приволжский (ПФО), Уральский (УФО), Сибирский

(СФО), Дальневосточный (ДФО)). Для поиска цен применялись электронные ресурсы крупных справочных систем по аптекам страны: «Аптека.ру» [63], «009.рф» (<https://009.pf/>). В расчетах использовались цены без учета существующих на перечисленных ресурсах скидок.

Ценовые характеристики для ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП были получены из государственного реестра отпускных цен [8], а именно предельная отпускная цена производителя. Следующим этапом были рассчитаны оптовые цены (отпускная цена производителя + оптовая надбавка и НДС).

Для каждого МНН был рассчитан показатель соотношения стоимостей, отражающий, во сколько раз самый дорогой лекарственный препарат превышает в цене наименее дешёвый аналог. Расчет показателя соотношения стоимостей проводился по формуле [93]:

$$\boxed{\text{Соотношение стоимости}} = \frac{\boxed{\text{Максимальная цена}}}{\boxed{\text{Минимальная цена}}} \quad (1)$$

С целью отразить широту диапазона стоимостей и уровень конкуренции для каждого МНН был рассчитан процентный показатель ликвидности цен по следующей формуле [93, 18]:

$$\boxed{C_{\text{liq}}} = \frac{\boxed{P_{i \text{ max}} - P_{i \text{ min}}}}{\boxed{P_{i \text{ min}}}} \times 100\%, \quad (2)$$

где  $C_{\text{liq}}$ —показатель ликвидности цен;  $P_{i \text{ max}}$  - максимальная цена ЛП;  $P_{i \text{ min}}$ —минимальная цена ЛП.

На следующем этапе был рассчитан показатель адекватности платежеспособности ( $C_{a.s}$ ), который отражает спрос и покупательскую способность исследуемого лекарственного препарата. Чем ниже значение данного показателя, тем выше доступность лекарственного препарата на рынке. Данный показатель был рассчитан по формуле [183]:  $\boxed{C_{a.s}} = \frac{\boxed{P}}{\boxed{W_{a.w}}}$ , (3)

где  $C_{a.s}$  — коэффициент адекватности платежеспособности;  $P$  — средневзвешенная розничная цена на препарат за исследуемый период;  $W_{a.w}$  — средняя заработная плата за исследуемый период.

Средняя заработная плата ( $W_{a.w}$ ) по РФ на период июня 2021 года составила 58782 рублей [38].

Для оценки физической доступности каждого МНН, ЛФ и дозировки был рассчитан линейный индекс дистрибуции (ЛИД), который представляет собой процентное отношение количества аптек, в которых исследуемый препарат имелся в наличии к общему числу аптек. Расчет ЛИД проводился по данным ресурса «АптекаMos.ru» [64], предназначенного только для Московского региона (количество аптек в ресурсе по региону - 2527). Расчет ЛИД на примере Московской области проведен ввиду наличия необходимых для вычислений сведений только по указанному региону.

Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel® 2020. Ликвидность цен была выражена в процентах, а результаты представлены в виде таблиц, рисунков и диаграмм.

Для анализа взаимосвязи между количеством производителей лекарственных препаратов и ликвидностью цен был использован корреляционный анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.1.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и оценкой силы связи по Чеддоку (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

### **2.2.1. Методика фармакоэпидемиологического анализа потребления антиагрегантных средств**



Для оценки структуры потребления и определения наиболее назначаемого антиагрегантного средства для ДАТ в АО, нами был проведен фармакоэпидемиологический анализ потребления, заключающийся в изучении структуры потребления антиагрегантных средств на уровне аптечных учреждений в коммерческом сегменте и по программе льготного обеспечения – в рамках ЛПУ.

Для проведения анализа были использованы следующие материалы и методы:

Ретроспективный анализ данных о продажах антиагрегантных средств в 94 аптечных учреждениях АО, предоставленных руководством аптек. Данные включали информацию о МНН, торговом наименовании, форме выпуска, дозировке, количестве и стоимости проданных препаратов за каждый год в период 2019-2022 гг. Анализ потребления антиагрегантных средств в ЛПУ (ФЦСХ, АМОКБ, ГКБ№3) города Астрахани по данным в сфере госзакупок.

На основании клинических рекомендации по лечению пациентов с ОКС [16] структура потребления на различных уровнях определялась для МНН, которые рекомендованы пациентам после проведения ЧКВ: клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

Проводился расчет показателей потребления антиагрегантных средств: общий объем продаж/потребления (ООП) в натуральном (в упаковках) и денежном выражении; доля каждого препарата в ООП;

Для анализа структуры потребления в рамках ЛПУ города Астрахани, применялись ABC-анализ и методология АТС/DDD [19].

В рамках изучения потребления ЛС ABC-анализ позволил распределить ЛС по трем группам в соответствии с их потреблением за исследуемый период:

- Группа А — наиболее значимые ЛС (50 % назначений и 80 % от денежных затрат)
- Группа В — средней значимости ЛС (30 % назначений и 15 % от денежных затрат)
- Группа С — наименее значимые ЛС (20 % назначений и 5 % от денежных затрат)

ABC-анализ позволяет получить точную объективную картину расходования средств лекарственного бюджета лечебного учреждения, выявить наиболее дорогостоящие и часто используемые ЛС, определить приоритеты при закупке и хранении ЛС, а также контролировать и оптимизировать их использование.

АТС/DDD методология представляет собой международный стандарт для изучения потребления ЛС, который использует АТХ (АТС) классификацию и среднюю суточную дозу (DDD) как единицу измерения. АТХ классификация группирует ЛС по органам или системам, на которые они действуют, и по их терапевтическим, фармакологическим и химическим свойствам. DDD — это предполагаемая средняя суточная доза для взрослого человека при применении ЛС для основного показания. АТС/DDD методология позволяет сравнивать потребление ЛС в разных регионах и странах, а также оценивать рациональность и экономичность их применения.

Для каждого антиагрегантного средства была определена величина DDD, которая бралась из официального ресурса ВОЗ ([www.whooc.no](http://www.whooc.no)): для клопидогрела 75 мг, тикагрелора – 0,18 г и прасугрела – 10 мг. Затем было рассчитано количество DDD для каждого антиагрегантного средства по формуле:  $DDDs = N / DDD$ , где DDDs — установленное количество DDD, N — количество отпущенных/назначенных единиц ЛС, D — DDD для данного ЛС. Для каждого ЛС рассчитывали показатели потребления антиагрегантных средств в DDD на 100 койко-дней (DDD/100BD) по формуле:  $P = DDDs / B * 100$ , где P — показатель потребления, DDDs — установленное количество DDD, B — число койко-дней в ЛПУ за период времени. Полученные показатели потребления антиагрегантных средств сравнивали с рекомендациями по лечению ОКС.

В расчетах использовались среднегодовая занятость круглосуточных коек, установленная распоряжением Министерства здравоохранения АО от 29 мая 2014 года N 813р.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Для оценки различий между группами препаратов был применен критерий хи-квадрат. Уровень значимости был установлен на 0,05.

### 2.3. Методика фармакогенетического исследования и характеристика участников исследования

В исследование было включено 99 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, проживающих на территории АО и получающих лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань); государственном бюджетном учреждении здравоохранения АО «Городская клиническая больница №3 имени С.М. Кирова» (г. Астрахань); государственном бюджетном учреждении здравоохранения АО Александровская областная клиническая больница (г. Астрахань). Возраст больных в общей выборке составил  $62,6 \pm 15,53$  лет. Распределение пациентов по полу происходило следующим образом: женщин было 35 (36,4%), мужчин 64 (63,6%). Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика когорты исследования

Характеристика	Значения		
	Макс	Мин	М ± ст. откл.
Всего, n	99		
Мужчин (м), n (%)	64 (64,65)		
Женщин (ж), n (%)	35 (35,35)		
Возраст	90	37	$62,6 \pm 15,53$
ИМТ	45	21	$28,74 \pm 5,3$
Сопутствующий диабет, n (%)	21 (21,2)		

Для определения генетического статуса осуществлялся забор периферической венозной крови в объеме 5 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА

(производитель ООО «МиниМед», Брянская область). Забор крови, хранение образцов и генотипирование были выполнены сертифицированным медперсоналом.

Основным полиморфным маркером в исследовании был *CYP2C19\*2* (по идентификатору SNP *rs4244285*).

Определение исследуемых генотипов проводилось с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на ПЦР-анализаторе Bio-Rad CFX96 (CFX96 Bio-Rad Laboratories, Inc., США) (оператор Ростошвили Г.А.). Детекция генотипов *CYP2C19* у пациентов с ОКС осуществлялась с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Извлечение ДНК и генотипирование образцов крови проводилось в соответствии с инструкциями по применению наборов реагентов для выделения ДНК на колонках («ЭкстрактДНК-2» ООО «НОМОТЕК», г. Москва) [23].

Статистическая обработка результатов осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики. Определение соответствия частот генотипов в случайной выборке, частотам встречаемости полиморфизмов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга проводили методом  $\chi^2$ . Для определения средних величин, стандартных отклонений и достоверности групповых различий для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента (Т). Корреляционные зависимости между разнородными признаками оценивались при помощи Хи-квадрата Пирсона. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . При проведении фармакоэкономического анализа количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и оценкой силы связи по Чеддоку (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

В работе использовались программы статистической обработки «STATISTICA Trial 13», «IBM SPSS Statistics 26.0 (США)», StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

## **2.4. Методика фармакоэкономического анализа стратегий лечения**

Фармакоэкономическая оценка имплементации ФГТ перед назначением антиагрегантной терапии проводилась с применением методики моделирования на основе данных о частотах полиморфизма, полученных в нашем исследовании.

### **Структура модели**

С целью оценки экономической эффективности было принято решение о построении модели дерева решений (рисунок 2) для 6-ти вероятных стратегий лечения:

- фармакотерапия с ФГТ с выбором тикагрелора у медленных и промежуточных метаболизаторов («ФГТ-1»)
- фармакотерапия с ФГТ с выбором прасутрела у медленных и промежуточных метаболизаторов («ФГТ-2»)

- фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на тикагрелор («Клопидогрел-1»)
- фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на прасугрел («Клопидогрел-2»)
- фармакотерапия без ФГТ тикагрелором у всех пациентов («Тикагрелор»)
- фармакотерапия без ФГТ прасугрелом у всех пациентов («Прасугрел»).

Временной горизонт модели составил 12 месяцев. 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 представлены в таблице 3.

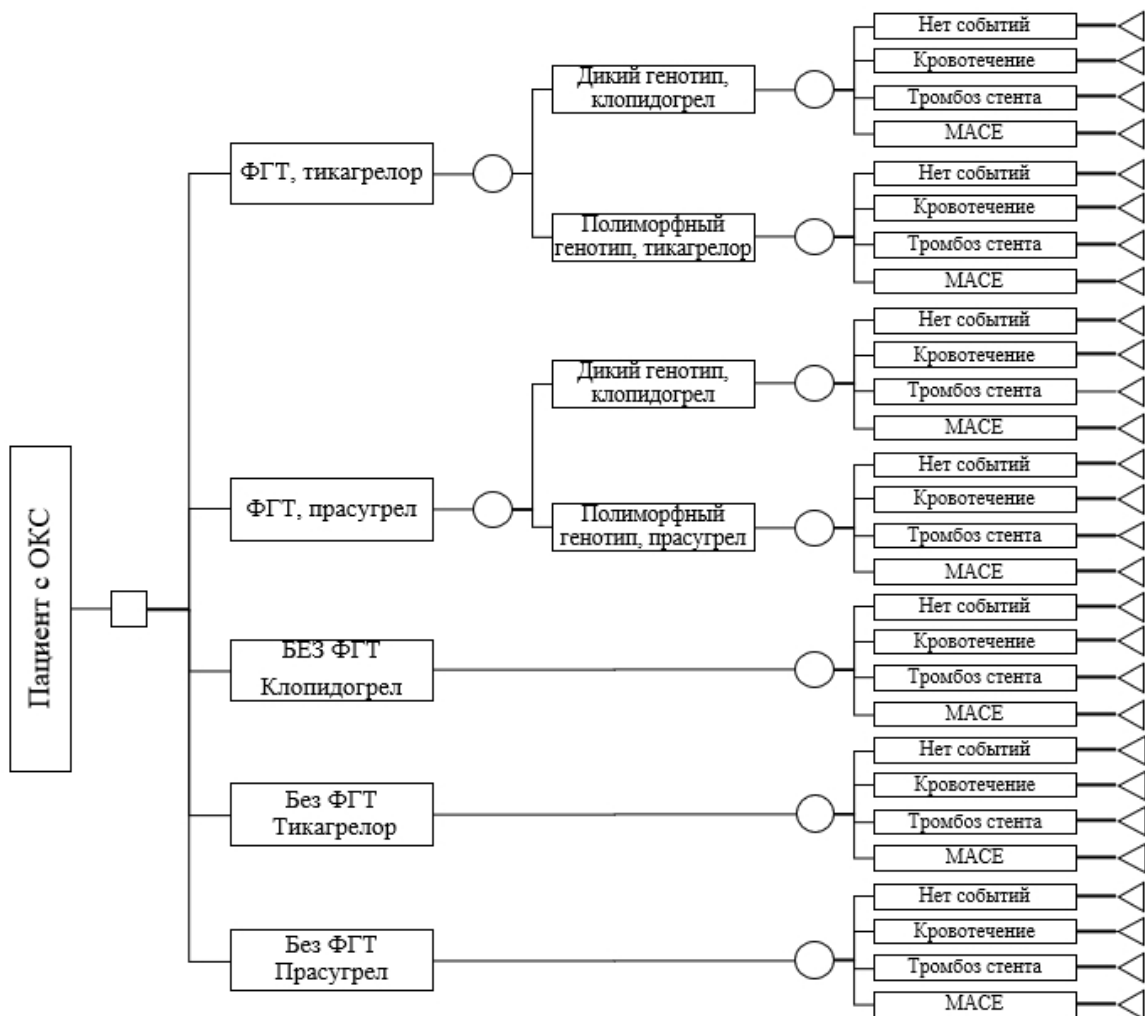


Рисунок 2 - Модель дерева решений, используемая в расчете затрат для анализа «затраты-полезность», «затраты-эффективность»

Таблица 3 - Распространенность генотипов CYP2C19 в Астраханском регионе

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

### Методика сравнения стратегий лечения

В ходе анализа для сравнения моделируемых стратегий лечения применялись виды фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» («cost-utility») и «затраты-эффективность» с расчетом коэффициентов: затраты-полезность (CUA) и затраты-эффективность (CER) с помощью формул [235, 45]:

$$CUA_i = \frac{Cost_i}{Ut_i}, \quad (4)$$

где  $CUA_i$  – соотношение затраты-полезность,  $Cost_i$  - затраты, ассоциированные со сравниваемыми стратегиями лечения,  $Ut_i$  – полезность. Наиболее выгодной считалась та стратегия лечения, для которой соответствует наименьшее значение CUA.

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Ef_i}, \quad (5)$$

где  $CER_i$  – коэффициент «затраты-эффективность» сравниваемых альтернативных технологий,  $Cost_i$  - затраты, ассоциированные со сравниваемыми стратегиями лечения,  $Ef_i$  – эффективность сравниваемых стратегий лечения. Наиболее выгодной считалась та стратегия лечения, для которой соответствует наименьшее значение CER.

Интерпретация результатов проводилась с помощью расчета показателей приращения эффективности и полезности затрат, или инкрементных показателей экономической эффективности и полезности (incremental cost-effectiveness ratio, ICER; incremental cost-utility ratio, ICUR) по формулам [15, 45]:

$$ICER = \frac{Cost_H - Cost_C}{Ef_H - Ef_C}, \quad (6)$$

где ICER - инкрементный показатель экономической эффективности,  $Cost_H$  - затраты на новую стратегию лечения,  $Cost_C$  – затраты на стандартную стратегию,

$E_{fH}$  – эффективность новой стратегии лечения,  $E_{fC}$  - эффективность стандартной стратегии лечения.

Полученные результаты инкрементного анализа были представлены в системе координат с целью оценки наиболее экономически выгодных стратегий. Такая интерпретация результатов позволяет наиболее точно оценить предполагаемую новую технологию с точки зрения рациональности применения. На оси X отображаются инкрементные затраты изучаемой стратегии, а на оси Y ее инкрементная эффективность. В I квадранте будут располагаться стратегии, имеющие большие затраты и большую эффективность, II – более эффективные и менее затратные (доминантные), III – менее эффективные и менее затратные и в IV – менее эффективные и более затратные.

### **Характеристика гипотетической когорты**

Моделируемая когорта состояла из 600 пациентов в возрасте  $60 \pm 10$  лет (как наиболее часто встречающаяся возрастная группа пациентов с ОКС по результатам наших исследований). Нами было принято решение не делить пациентов на группы с подъемом сегмента ST или без него, поскольку эта особенность не влияла на показания к назначению ДАТ, эффективность и безопасность антиагрегантов, что было подтверждено сопоставимой частотой возникновения первичных конечных точек в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) TRITON-TIMI 38 и PLATO при использовании клопидогрела, тикагрелора и прасугрела[190, 226].

### **Расчет затрат, эффективности и полезности стратегий лечения**

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, у пациентов с ОКС после перенесенного ЧКВ показан прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 100 мг, а также тикагрелора с нагрузочной дозой 180 мг и дальнейшее применение по 90 мг два раза в сутки, в случае непереносимости проводимой терапии тикагрелором показано применение прасугрела в дозировке 10 мг в сутки. При возникновении осложнения терапией тикагрелора и прасугрела показано применение клопидогрела в дозе 75 мг в



сутки. В модели рассчитывались прямые затраты на медикаментозную терапию каждым из анализируемых ЛП согласно рекомендациям Российского общества кардиологов. Рассчитанные затраты на 1 пациента в год для различных ЛП представлены в таблице 4. Стоимость для лекарственных препаратов определялась с помощью открытых источников информации, таких как Аптека.ру [63], где была осуществлена выборка данных по АО.

Пациентам из группы с ФГТ проводилось выявление носительства полиморфного аллеля гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*). После проведения ФГТ, пациентам со сниженной функцией *CYP2C19* (промежуточные и медленные аллели гена *CYP2C19\*2*) назначались тикагрелор или прасугрел, активность которых не зависела от активности фермента *CYP2C19*. У носителей «дикого» варианта гена с сохраненной функцией фермента *CYP2C19* применялся клопидогрел.

В группах пациентов без ФГТ, для проведения фармакоэкономического анализа, в расчёт брались случаи с развитием тромбоза стентов, потребовавших смены антиагрегантной терапии, а также частота встречаемости медленных и промежуточных метаболитов по данным АО (27%), гипотетически влияющую на частоту развития резистентности к клопидогрелу. Для анализа «затраты-эффективность» были рассчитаны затраты на стационарную помощь и коррекцию кровотечений и MACE для каждой стратегии лечения.

Тромбоз стента является одним из серьезных нежелательных событий на фоне антиагрегантной терапии, его возникновение требует нового высокотехнологического вмешательства и дополнительных затрат на проведение повторной операции. В предлагаемых нами стратегиях «Клопидогрел-1», «Клопидогрел-2» была использована фактическая частота развития тромбоза стента у пациентов с ОКС в Астраханском регионе, полученная в ходе одномоментного клинико-anamnestического анализа, которая составила 9,1%. Возникновение тромбоза стента требует нового хирургического вмешательства и дополнительных затрат на проведение повторной операции. Стоимости высокотехнологического хирургического вмешательства и стационарной помощи

для коррекции возможных неблагоприятных реакций определялась по тарифам на виды медицинской помощи, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования по АО за 2021 год (таблица 5).

По результатам мета-анализа крупных РКИ, с точки зрения развития клинически тяжелых геморрагических осложнений, было показано, что все три препарата (клопидогрел, прасугрел/тикагрелор) с частотой 1,6% и 2,2% соответственно, могут стать причиной развития этих осложнений [92, 177]. В анализе «затраты-полезность» расчет суммарных затрат на коррекцию НПР не проводился, в виду сопоставимости стоимости коррекции НПР, возникающих при применении клопидогрела и прасугрела/тикагрелора на каждого пациента.

В качестве оценки эффективности в моделируемых стратегиях лечения использован анализ частоты развития неблагоприятных конечных точек: кровотечения, тромбоз стента и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (в зарубежной литературе MACE), полученные по результатам крупных РКИ – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть [120, 119, 191].

В качестве полезности в моделируемых стратегиях лечения использована величина «года жизни с поправкой на качество» (QALY). В таблице 5 представлены использованные в анализе величины QALY для терапии клопидогрелом, тикагрелором и прасугрелом с учетом поправки на возраст, неблагоприятные клинические события и инвазивные процедуры, а также особенности побочных эффектов ЛП [97].

### **Нормативная база и программное обеспечение**

Построение модели и расчеты анализа в исследовании выполнялись в соответствии с общепринятой методологией [213] 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» [24]. Согласно рекомендациям проведения дисконтирования в фармакоэкономических исследованиях, дисконтирование

проводится в том случае, когда временной горизонт модели превышает один год [44]. В связи с тем, что в настоящей модели временной горизонт модели составил один год, нами в ходе анализа дисконтирование цен не применялось.

Таблица 4 - Стоимость лечения различными антиагрегантными препаратами в Астраханской области

МНН/Торговое наименование препарата	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	3022	12087
Тикагрелор/«Брилинта®»	56	90 мг	180 мг	5143	71995
Прасугрел/«Эффиент®»	28	10 мг	10 мг	4823	67516

Таблица 5 - Параметры, использованные при расчёте затрат на построение модели

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))	163507 [36]		
Проведение 1 ФГТ (из расчёта на 100 проб)	300		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю гематология	21397,74		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю кардиология	24454,56		
Вид терапии	Значения QALY [97]		
Клопидогрел без ФГТ с выбором тикагрелора	9,428		
Клопидогрел без ФГТ с выбором прасугрела	9,428		
Тикагрелор без ФГТ	9,533		
Прасугрел без ФГТ	9,446		
Тикагрелор с ФГТ	9,486		
Прасугрел с ФГТ	9,461		
Стратегия лечения	Частота развития неблагоприятных событий (на 10000 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

На последнем этапе нами был проведен двухфакторный анализ чувствительности полученных результатов с шагом 50% показателей стоимости ФГТ, а также количества медленных и промежуточных метаболиторов.

С целью оценки внедрения ФГТ на уровне регионального учреждения была проведена фармакоэкономическая оценка антиагрегантной терапии с применением ФГТ и без него. Для расчета затрат нами была построена модель лечения пациентов с ОКС, представленная на рисунке 3. Временной горизонт модели составил один год. Стратегии сравнивались с использованием сравнительного подхода анализа «влияния на бюджет» (BIA) по формуле [46]:

$$BIA = Efec(1) - Efec(2), \quad (7)$$

где BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Efec(1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения, в денежном выражении;

Efec(2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии, в денежном выражении.

Затраты на стратегию с проведением ФГТ включали прямые затраты на медикаментозную терапию клопидогрелом у нормальных и тикагрелором у медленных/промежуточных метаболиторов, а также проведение ФГТ всем пациентам. В стратегии без ФГТ рассчитывались стоимость медикаментозного лечения и дополнительные затраты на повторное хирургическое вмешательство или замену лекарственного препарата.

В модели также учитывались данные о частоте развития неблагоприятного события в виде тромбоза стента среди пациентов из АО, которые были получены в одномоментном исследовании. В выборке из 99 пациентов с ОКС по результатам нашего исследования частота развития тромбоза стента составила составляла 9,1%.

Согласно данным литературы, частота значимых тромбозов стента варьирует в промежутке 1-2% [114, 216], поэтому в нашей модели для расчета

затрат на дополнительное хирургическое вмешательство помимо 9,1% использована величина 2%.

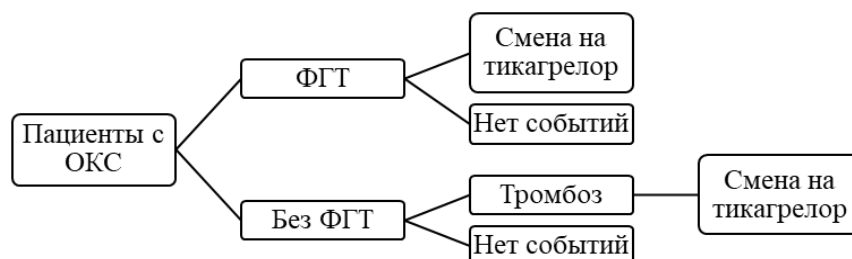


Рисунок 3 - Модель расчета затрат в анализе «влияние на бюджет»

Для расчета затрат на медикаментозную терапию (таблице 6) использованы цены на референтные ЛП, полученные из открытого ресурса Аптека.ру [63] с выборкой данных по АО. Себестоимость одного ФГТ, заложенной в расчет затрат на проведения генетического анализа, составила 500 рублей.

Каждый год в ФГБУ «ФЦССХ», г. Астрахани проводится около 1000 операций по стентированию пациентов с ОКС [37], данное число было использовано для расчета затрат в анализе.

Таблица 6 - Затраты на антиагрегантную терапию референтными препаратами по ценам Астраханской области

МНН/ЛП/дозировка	Стоимость одной упаковки, руб.	Затраты на одного пациента в год, руб.	Затраты на 1000 пациентов в год, руб.
Клопидогрел/«Плавикс®»/75 мг	3022	12087	12 087 000
Тикагрелор/«Брилинта®»/90 мг	5143	71995	71 995 000
Прасугрел/«Эффиент®»/60 мг	4823	67516	67 516 000

Стоимость повторного хирургического вмешательства определена по тарифам на виды высокотехнологичной медицинской помощи, которые включены в базовую программу обязательного медицинского страхования по АО, и в 2021 году составила 163507 рублей за одну установку стента [36].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Результаты систематического обзора исследований по экономической оценке имплементации генотипирования по *CYP2C19* у пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования и оценки частоты развития осложнений в течение 6 месяцев на фоне двойной антиагрегантной терапии

Из 989 найденных публикаций в систематический обзор по критериям отбора вошли 17 научных публикаций (таблица 7).

Таблица 7 - Список публикаций, включенных в систематический обзор

№	Авторы, год публикации	Страна	Методология	Стратегия лечения	Показатель результатов	Временной горизонт
1	Crespin D.J. и соавт., 2011 год	США	Дерево решений и модель Маркова	Тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и 5 лет
2	Panattoni L. и соавт., 2012 год	Новая Зеландия	Дерево решений	Клопидогрел или прасугрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	15 месяцев и в течение всей жизни
3	Reese E.S. и соавт., 2012 год	США	Дерево решений	Клопидогрел или прасугрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER / предотвращенное серьезное сердечно-сосудистое событие или кровотечение	15 месяцев
4	Sorich M.J. и соавт., 2013 год	Австралия	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	15 месяцев и в течение всей жизни

5	Lala A. и соавт., 2013 год	США	Модель Маркова	Клопидогрел или прасугрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	15 месяцев и 10 лет
6	Kazi D.S. и соавт., 2014 год	США	Модель Маркова	Клопидогрел vs прасугрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия + CYP2C19 генотипирование	ICER/QALY	В течение всей жизни
7	Patel V. и соавт., 2014 год	США	Дерево решений	Клопидогрел или прасугрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	15 месяцев
8	Jiang M. и соавт., 2015 год	Китай	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или прасугрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
9	Jiang M. и соавт., 2016 год	Китай	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или прасугрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
10	Барышева В.О., 2016 год	Россия	Дерево решений	Клопидогрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	CER/предотвращенное серьезное сердечно-сосудистое событие	12 месяцев
11	Deiman В.А. и соавт., 2016 год	Нидерланды	Дерево решений	Клопидогрел vs прасугрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия + CYP2C19 генотипирование	ICER/QALY	В течение всей жизни
12	Jiang M и соавт., 2017 год	Китай	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или прасугрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
13	Borse M.S. и соавт., 2017 год	США	Дерево решений	Клопидогрел или прасугрел vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/предотвращенное серьезное сердечно-сосудистое событие или кровотечение	30 дней и 12 месяцев

14	Wang Y. и соавт., 2018 год	Китай	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
15	Kim K. и соавт., 2019 год.	США	Дерево решений и модель Маркова	Тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
16	Yu Fu и соавт., 2020 год.	Китай	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия + CYP2C19 генотипирование	ICER/QALY	12 месяцев и в течение всей жизни
17	Sawsan AlMukdad и соавт., 2021	Катар	Дерево решений и модель Маркова	Клопидогрел или тикагрелор vs антиагрегантная терапия с генотипированием	ICER/QALY	12 месяцев и 20 лет

Среди 17 исследований, включенных в обзор, 7 были выполнены в США, 5 в Китае, и по одному в России, Нидерландах, Катаре, Австралии и Новой Зеландии (рисунок 4).



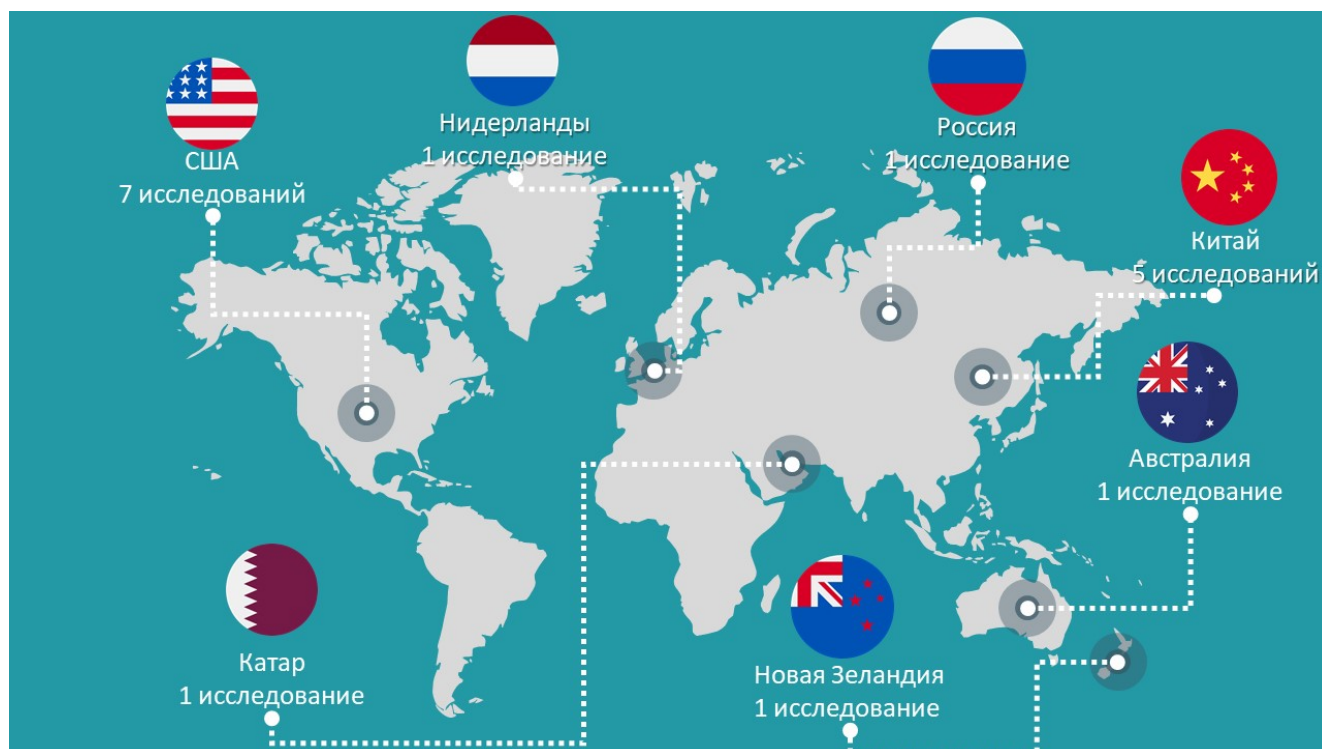


Рисунок 4 - Страны, в которых проводились исследования по экономической оценке имплементации фармакогенетического тестирования у пациентов с острым коронарным синдромом при назначении антиагрегантной терапии

В отобранных публикациях у пациентов с ОКС после ЧКВ, антиагрегантная терапия тикагрелором с предварительным генотипированием сравнивалась с традиционным применением клопидогрела или тикагрелора в семи статьях [227, 99, 100, 96, 2, 94, 209]. Лечение прасугрелом с предварительным генотипированием сравнивалось со стандартным применением клопидогрела или прасугрела в пяти статьях [113, 144, 221, 101, 95]. В четырех статьях оценивалось назначение ингибиторов P2Y<sub>12</sub>: тикагрелора или прасугрела после генотипирования по сравнению со стандартным назначением клопидогрела, тикагрелора или прасугрела [167, 168, 169, 97].

Во всех статьях, включенных в обзор, применялись модели анализа принятия решений (базовое дерево решений и/или модель Маркова), которые включали в себя гипотетические группы пациентов во временных горизонтах наблюдений 12 месяцев, 15 месяцев и/или в течение всей жизни пациентов.

Во всех исследованиях для анализа затрат рассчитывались прямые медицинские затраты, и ни в одном из них не использовались косвенные медицинские затраты, в связи с чем результаты экономической эффективности могут быть оценены не в полной степени. Анализ «затраты-полезность» был проведен в 13 из 16 исследований, и в качестве показателя результатов в этих исследованиях использовалась величина ICER/QALY [144, 221, 101, 227, 99, 100, 96, 167, 168, 169, 97, 94, 209]. В трех исследованиях был проведен анализ «затраты-эффективность», и показателем результата была стоимость/предотвращенное сердечно-сосудистое событие (ICER/MACE) [113, 95, 2].

В целом, основные данные о клинической эффективности в большинстве моделях исследований были получены из результатов двух РКИ антиагрегантной терапии пациентов с ОКС: TRITON-TIMI 38 (prasugrel против клопидогрела) и PLATO (тикагрелор против клопидогрела) [190, 226]. Наиболее часто изучаемым аллелем, ассоциированным с потерей активности фермента, был *CYP2C19\*2*, а остальными менее значимыми вариантами были \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, и \*8. Во всех исследованиях изучалось использование замены клопидогрела на альтернативный препарат в группе, где проводилось ФГТ, при наличии полиморфных генов, независимо от того, было ли носительство гомозиготным или гетерозиготным.

В пяти статьях в моделируемой группе пациентов, которым проводилось ФГТ, носители полиморфной аллели принимали prasugrel, в то время как пациенты не являющиеся носителями принимали клопидогрел [113, 144, 221, 101, 95]. Смоделированные клинические исходы в вышеуказанных исследованиях носили последовательный характер, поскольку во всех пяти исследованиях использовались результаты TRITON-TIMI 38 и одномоментных генетических исследований для получения частоты распределения для базового сценария. При этом только у автора Panattoni L. были также использованы данные по отчетам лечебных учреждений в Новой Зеландии [221].

Во всех исследованиях говорится о MACE (не фатальный инсульт, не фатальный ИМ и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), а также о

значимых кровотечениях в качестве основных показателей клинического исхода. Однако авторы Borse M.S., Panattoni L. и Барышева В.О. в своих публикациях в дополнение к МАСЕ и значимым кровотечениям также говорят о тромбозе стента [113, 221, 2].

В исследованиях Reese и соавт., Patel и соавт., Borse и соавт., Panattoni и соавт., Lala и соавт. было продемонстрировано, что лечение прасугрелом с проведением ФГТ было более экономически эффективным в сравнении со стандартным назначением клопидогрела или прасугрела [113, 144, 221, 101, 95]. Во всех исследованиях был проведен анализ чувствительности для оценки надежности результатов.

В работах Crespin D.J. и соавт., Kim K. и соавт., Sorich M.J. и соавт., Wang Y. и соавт., Yu Fu и соавт., AlMukdad S. и соавт., Барышевой В.О. и соавт. в группе пациентов, где применялось ФГТ, носители полиморфных вариантов принимали тикагрелор, а в группе без ФГТ применялся клопидогрел [227, 99, 100, 96, 94, 209, 2]. В исследованиях Wang Y. и соавт., Sorich и соавт., Барышевой В.О. было показано, что проведение ФГТ и применение тикагрелора у медленных и промежуточных метаболизаторов является более экономически эффективным по сравнению со стандартным назначением клопидогрела у всех пациентов [100, 96, 2]. Исследование в Нидерландах [198] показало, что применение прасугрела всем пациентам вызывает значительное увеличение затрат примерно на 2,2 млн евро по сравнению с клопидогрелом. Как вариант предложено использовать менее дорогую альтернативу — давать прасугрел только лицам с низким уровнем метаболизма *CYP2C19* из группы повышенного риска развития конечной точки. Это увеличивает расходы на ЛС всего на 60 000 евро, но требует генотипирования, что приводит к дополнительным расходам в 270 500 евро. Поскольку промежуточные метаболизаторы также имеют риск повышенного тромбообразования во время терапии клопидогрелом, прасугрел может быть рекомендован и пациентам с промежуточным генотипом. Однако это приведет к увеличению расходов более чем на 700 000 евро и дополнительным затратам на

генотипирование. Учитывая, что стоимость тикагрелора еще выше, оба варианта терапии этим препаратом повлекут еще более высокие затраты.

Выбор антиагрегантного препарата после ЧКВ у пациентов с ОКС осложняется вероятностью развития резистентности к клопидогрелу, с другой стороны кровотечений на фоне приема прасугрела или тикагрелора. В отличие от других исследований, включенных в настоящий систематический обзор, в исследовании, проведенном Crespin D.J. и соавт., оценивались затраты и эффективность для группы пациентов с ОКС, без уточнения подвергались ли они ЧКВ или нет [227]. Тем не менее для полноты результатов, исследование было включено в систематический обзор.

В девяти из включенных в обзор исследованиях было показано, что антиагрегантная терапия с проведением ФГТ была более экономически эффективной в сравнении со стандартным назначением клопидогрела [113, 221, 95, 100, 96, 97, 2, 209, 198], в то время как в четырех исследованиях результаты свидетельствовали о том, что стратегия с проведением ФГТ была доминирующей [144, 167, 168, 169]. В работе Kim K. и соавторов было дополнительно установлено, что антиагрегантная терапия тикагрелором с проведением ФГТ экономически эффективна только в случае, когда тикагрелор назначается медленным и промежуточным метаболитам, тогда как назначение только для медленных метаболитов не будет иметь положительного экономического эффекта [99].

Sorich и соавт., Crespin и соавт. в своих исследованиях делают вывод о том, что стандартное назначение тикагрелора всем пациентам является более экономически эффективным нежели назначение антиагреганта после ФГТ [227, 100]. Подобные противоречивые выводы можно объяснить различной стоимостью терапии в системах здравоохранения, а также тем, что в работах авторов при построении модели не учитывается тромбоз стента в качестве исхода.

### 3.2. Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антиагрегантных средств

#### 3.2.1. Результаты анализ рынка антиагрегантных средств РФ по ГРЛС и оценка экономической доступности

В таблице 8 представлены результаты анализа ГРЛС и перечня взаимозаменяемых лекарственных средств (состояние на февраль 2022 года) по исследуемым зарегистрированным в РФ антиагрегантным ЛС. Наибольшим количеством воспроизведенных и взаимозаменяемых ЛП обладает клопидогрел в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (таб.п.п.о.) и дозировке 75 мг, тогда как тикагрелор и прасугрел зарегистрированы только в качестве референтных ЛП.

Таблица 8 - Количество ЛП исследуемой группы по ГРЛС и перечню взаимозаменяемых средств

МНН	ЛФ/Дозировка	Количество ЛП	Отечественные ЛП	Зарубежные ЛП	Количество взаимозаменяемых ЛП*
Клопидогрел	таб.п.п.о./75 мг	31	13	18	25
	капсулы 75 мг	1	1	-	
	таб.п.п.о./150 мг	2	2	-	-
	таб.п.п.о./300 мг	3	2	1	-
АСК+Клопидогрел	таб.п.п.о./75+100 мг	2	1	1	3
	таблетки/75+100 мг	1	-	1	
	капсулы с модиф. высвоб./75+75 мг	2	-	2	
Ацетилсалициловая кислота	таб.п.к.о./50 мг	8	7	1	8
	таб.п.к.о./100 мг	15	13	2	
	таб.п.к.о./300 мг	6	5	1	
	капсулы/50, 100 мг	1	1	-	
	таб.п.к.о./75 мг	3	1	2	-
	таб.п.к.о./150 мг	2	-	2	-
Дипиридамол	таб.п.п.о./25 мг	4	3	1	2
	таб.п.п.о./50мг	1	1	-	
	таб.п.п.о./75 мг	5	3	2	
Тикагрелор	таб.п.п.о./60, 90мг	1	-	1	-
Прасугрел	таб.п.п.о./5, 10мг	1	-	1	-

Примечание: \* - указано количество торговых наименований из перечня взаимозаменяемых лекарственных средств по отношению к референтному препарату; ЛФ –

лекарственная форма; АСК – ацетилсалициловая кислота; таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Нами была дана комплексная оценка экономической доступности для каждого из ЛС в рамках РФ на основе сопоставления значений трёх расчетных показателей:  $C_{liq}$ ,  $C_{a.s}$ , ЛИД.

Были проанализированы цены для шести ЛС (пять однокомпонентных и одна комбинация) в шести формах выпуска, производимых в 39 различных фармацевтических компаниях, с последующим расчетом для каждого ЛС показателя  $C_{liq}$ . В таблице 9 представлены основные результаты анализа ликвидности цен. Наибольшая величина  $C_{liq}$  была у АСК (100 мг) – 407,47%, а наименьшая у комбинации АСК с клопидогрелом (100 мг + 75 мг) – 59,13% (рисунок 5).

Таблица 9 - Результаты анализа ликвидности цен пероральных антиагрегантов

МНН	ЛФ, дозировка	Количество производителей	Max цена, рублей	Min цена, рублей	Соотношение цен	$C_{liq}$ (%)
Клопидогрел	таб.п.п.о. 28 шт, 75 мг	20	1 106,99	269,23	4,11	311,16
АСК+Клопидогрел	таб.п.п.о. 28 шт, 75 мг+100 мг	2	1 117,11	702,00	1,59	59,13
АСК	таб.п.к.о. 30 шт, 100 мг	6	130,41	25,70	5,07	407,47
	таб.п.к.о. 30 шт, 50 мг	4	60,08	22,07	2,72	172,20
Дипиридамол	таб.п.п.о. 40 шт, 75 мг	4	935,23	430,28	2,17	117,36
	таб.п.п.о. 120 шт, 25 мг	3	787,69	468,33	1,68	68,19
Тикагрелор	таб.п.п.о. 168 шт, 90 мг	1	14646,41	14646,41	-	-
	таб.п.п.о. 56 шт, 90 мг		4739,44	4739,44		
	таб.п.п.о.		8 911,90	8 911,90		

	168 шт, 60 мг					
	таб.п.п.о. 56 шт, 60 мг		3009,82	3009,82		
Прасугрел	таб.п.п.о. 28 шт, 10 мг	1	4628,34	4628,34	-	-

Примечание: ЛФ – лекарственная форма; АСК – ацетилсалициловая кислота; Мах цена – максимальная цена лекарственного препарата; Min цена - минимальная цена лекарственного препарата;  $C_{liq}$  – показатель ликвидности цен; таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

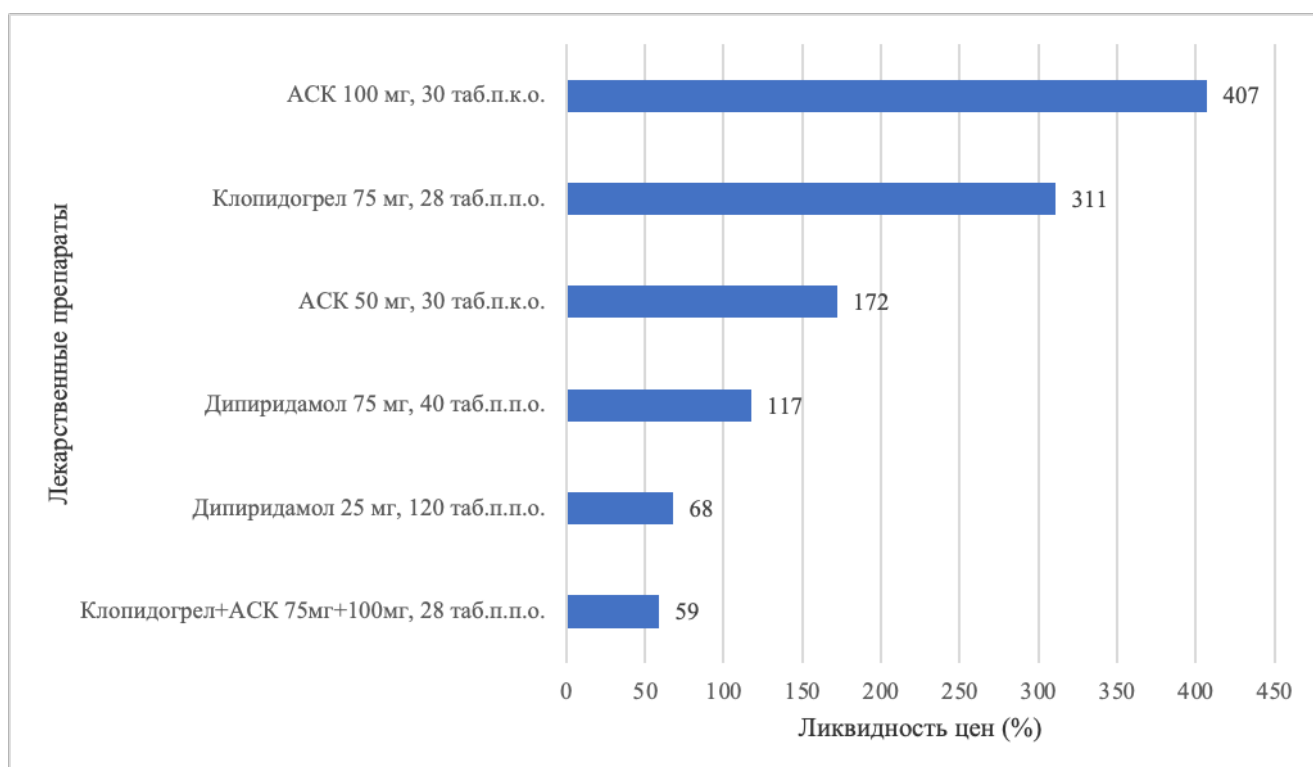


Рисунок 5 - Показатели ликвидности цен пероральных антиагрегантных препаратов

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Таблица 10 - Значения  $C_{a.s}$  исследуемой группы лекарственных средств

МНН	ЛФ и дозировка	Max $C_{a.s}$ , %	Min $C_{a.s}$ , %	$C_{a.s}$ отечественных ЛП*, %	$C_{a.s}$ зарубежных ЛП*, %
Клопидогрел	таб.п.п.о. 28 шт, 75 мг	1,88	0,46	0,7	1,1
АСК+Клопидогрел	таб.п.п.о. 28 шт, 75 мг+100 мг	1,9	1,16	-	1,42
АСК	таб.п.к.о. 30 шт, 100 мг	0,22	0,04	0,09	0,16

	таб.п.к.о. 30 шт, 50 мг	0,1	0,04	0,7	0,09
Дипиридамо́л	таб.п.п.о. 40 шт, 75 мг	1,59	0,73	0,81	1,59
	таб.п.п.о. 120 шт, 25 мг	1,34	0,8	0,82	1,34
Тикагре́лор	таб.п.п.о. 168 шт, 90 мг	24,92	24,92	-	24,92
	таб.п.п.о. 56 шт, 90 мг	8,06	8,06	-	8,06
	таб.п.п.о. 168 шт, 60 мг	15,16	15,16	-	15,16
	таб.п.п.о. 56 шт, 60 мг	5,12	5,12	-	5,12
Прасугре́л	таб.п.п.о. 28 шт, 10 мг	7,87	7,87	-	7,87

Примечание: \* - при наличии двух и более торговых наименований указаны средние значения; ЛФ – лекарственная форма; ЛП – лекарственный препарат; АСК – ацетилсалициловая кислота; таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

По результатам расчета ЛИД (таблица 11), наибольшей физической доступностью на территории Московского региона обладали препараты АСК.

Таблица 11 - Линейные индексы дистрибуции анализируемых лекарственных средств

МНН	ЛФ и дозировка	ЛИД, %
Клопидогрел	таб.п.п.о. 75 мг	70
АСК+Клопидогрел	таб.п.п.о. 75 мг+100 мг	50
АСК	таб.п.к.о. 100 мг	89
	таб.п.к.о. 50 мг	86
Дипиридамо́л	таб.п.п.о. 75 мг	64
	таб.п.п.о. 25 мг	66
Тикагре́лор	таб.п.п.о.90 мг	50
	таб.п.п.о. 60 мг	18
Прасугре́л	таб.п.п.о. 28 шт, 10 мг	14

Примечание: ЛП – лекарственный препарат; АСК – ацетилсалициловая кислота; таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

В таблице 12 и на рисунке 6 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи количества производителей лекарственных препаратов и показателя  $C_{liq}$ .

Таблица 12 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя "Количество производителей" и показателя " $C_{liq}$ "

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
Количество производителей $C_{liq}$	0,928	Весьма высокая	0,008*



Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ),  $C_{liq}$  – показатель ликвидности цен.

Наблюдаемая зависимость показателя " $C_{liq}$ " от показателя "Количество производителей" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{C_{liq}} = 12,168 \times X_{\text{Количество производителей}} + 110,158$$

При увеличении показателя "Количество производителей" на 1 Число следует ожидать увеличение показателя " $C_{liq}$ " на 12,168 %. В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  в полученной модели учтено 33,8% факторов, оказывающих влияние на значение показателя " $C_{liq}$ ".

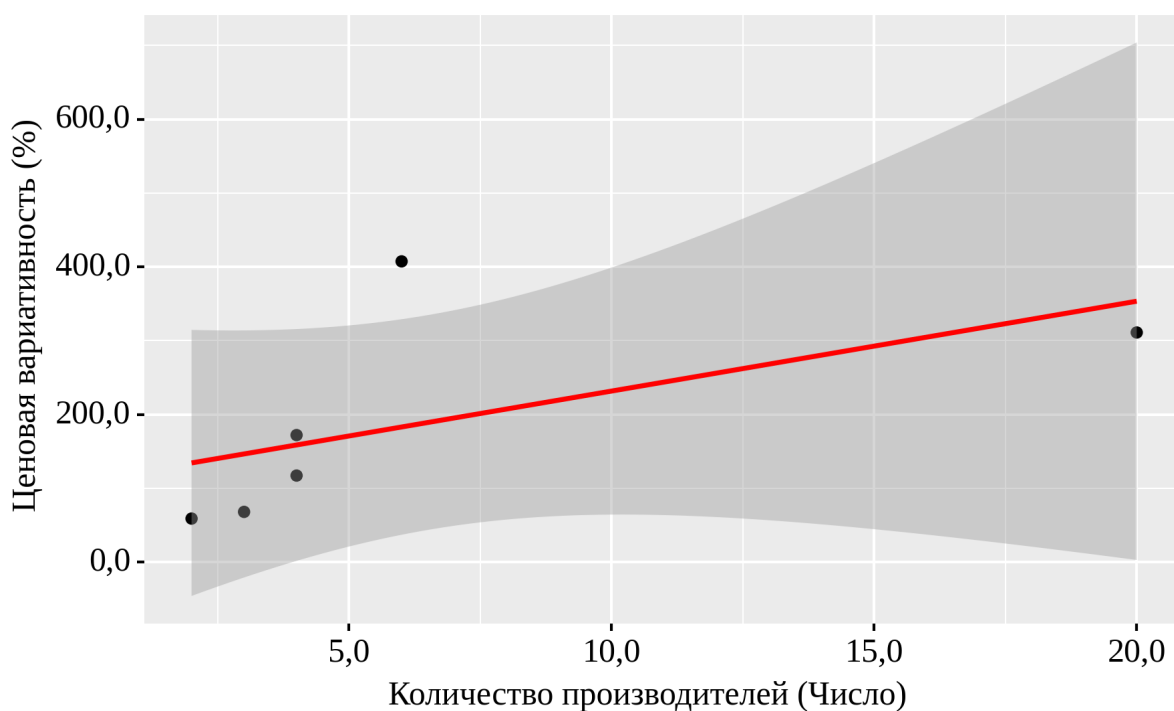


Рисунок 6 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя " $C_{liq}$ " от показателя "Количество производителей"

В ходе анализа были выявлены различия показателей ликвидности цен среди пероральных антиагрегантов, зарегистрированных в РФ, что в целом соответствует другим аналогичным исследованиям, проводимым в Индии и Украине [122, 228, 183, 123, 55, 18]. Кроме того, следует отметить, что разнообразие ценовых характеристик наблюдалось в ранних индийских исследованиях [55, 93, 78, 83, 176, 210, 179, 182, 172] и для других

фармакологических групп препаратов, что является закономерным следствием регистрации большого количества дженериков в стране. Подобная тенденция неоднозначна в виду того, что высокие значения  $C_{liq}$  ЛС с одной стороны свидетельствует о большей доступности для населения, что особенно важно в развивающихся странах, но с другой стороны требует разработки строгой и упорядоченной политики ценообразования ЛП в государстве.

По результатам анализа, представленным в таблице 8, видно, что по количеству фирм-производителей лидирует клопидогрел, а его комбинация с АСК напротив имеет наименьшее их количество. Подобное разнообразие производителей клопидогрела закономерно отображает процесс адаптации рынка к существующему спросу на ЛП, что подтверждают данные регистра РЕКОРД-3 [43]. В индийских исследованиях, проведенных учеными Lakshmi Deerika P [123] и Ainsy Goldlin TJ [228], также преобладающее число фирм-производителей было у клопидогрела в дозировке 75 мг (26 и 67 производителей, соответственно).

Тикагрелор и прасугрел зарегистрированы в РФ только в виде оригинальных (референтных) лекарственных препаратов, соответственно не имеют конкуренции на рынке, что делает их менее доступными, снижая приверженность к лечению. Немаловажным является тот факт, что лекарственные средства клопидогрел, АСК, а также тикагрелор входят в перечень ЖНВЛП. Это означает, что для этих препаратов определен предельный уровень стоимостной надбавки, а нижние пределы будут определяться ценовой политикой производителя.

Как показано на рисунке 5, у большей части лекарственных средств, а именно у АСК 50 мг и 100 мг, Клопидогрела 75 мг, Дипиридамола 75 мг показатель  $C_{liq}$  был больше 100%, что сопоставимо с результатами исследований авторов из Индии [122, 228, 123, 55]. Наибольшее значение данного показателя было у АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (таб.п.к.о.) в фасовке 30 шт и в дозировке 100 мг. Следом за АСК располагался клопидогрел в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (таб.п.п.о.) 75 мг

в упаковке по 28 шт. Наименьшее значение  $C_{liq}$  было у комбинации клопидогрел+АСК в форме таб.п.п.о. 28 шт в дозировке 75 мг+100 мг.

Результаты настоящего исследования несколько отличались от данных, полученных в исследованиях индийских авторов, где самая высокая величина  $C_{liq}$  была у следующих лекарственных средств: АСК + клопидогрел 75 мг+75 мг – 310,36% (Lakshmi Deerika P. и соавторы) [123]; Клопидогрел 75 мг – 394,60% (Deepak K.R. и соавторы) [122]; АСК + клопидогрел 75 мг+75 мг – 1916,13% (Ainsy Goldlin T.J. и соавторы) [228]; Прасугрел 10 мг - 1408,44% (Avik Ray и соавторы) [55]. Такое отличие связано с особенностями фармацевтических рынков Индии и России, подходами к отбору лекарственных препаратов для анализа, а также количестве зарегистрированных оригинальных и воспроизведённых ЛП на рынке.

Расчет коэффициентов адекватности платежеспособности ( $C_{a.s}$ ) (таблица 10) показал большую доступность Российских препаратов по сравнению с зарубежными для всех исследуемых антиагрегантов с наименьшими значениями у АСК и клопидогрела и самыми высокими у брендированных зарубежных препаратов тикагрелора и прасугрела. Похожие результаты были получены и в исследовании украинских авторов в 2017 году [10]. Высокие значения  $C_{a.s}$  у ЛП тикагрелора и прасугрела говорят о низкой ценовой доступности этих антиагрегантных средств, что является неприемлемым, учитывая их преимущества перед клопидогрелом с позиций эффективности и безопасности, а также их предпочтительность при выборе препаратов для ДАТ у пациентов с ОКС после ЧКВ.

Как видно из таблицы 11, наибольшей физической доступностью обладают препараты АСК таб.п.к.о. 50 мг и 100 мг, в то время как для прасугрела 10 мг выявлена самая низкая величина этого показателя.

Нами также была изучена корреляция между количеством производителей лекарственных средств и показателем  $C_{liq}$ . Данные параметры имели положительную, достоверную корреляционную связь (таблица 12), что позволяет сделать предположение о том, что количество производителей оказывает влияние

на ликвидность цен лекарственных средств. Однако учитывая ограниченную выборку лекарственных средств в настоящем анализе, сделанный вывод не всегда может носить репрезентативный характер. Подобные суждения встречаются и в работах индийских коллег, посвященных изучению корреляционной связи между количеством производителей и вариативностью ценовой политики [55].

### 3.2.2. Результаты анализа структуры потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях города Астрахань

Представленные в таблице 13 и таблице 14 структуры потребления в денежной и натуральной величинах свидетельствуют об общей тенденции снижения потребления антиагрегантных препаратов за пятилетний период. Подобная тенденция вероятно связана с общим уровнем снижения розничных продаж в аптечных учреждениях по всей стране на фоне экономических условий, а также продиктована возникшей в 2019 году пандемией COVID-19, которая сместила фокус всей системы здравоохранения в свою сторону. Тем не менее, лидирующим по потреблению антиагрегантным средством в аптечных учреждениях АО, как в упаковках, так и в денежном выражении по результатам анализа является клопидогрел, на долю потребления которого приходится в среднем порядка 80% от всей стоимости и упаковок за каждый год исследуемого периода.

Таблица 13 – Динамика структуры потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области за период 2018-2022 в натуральном выражении

МНН	Торговое наименование	2018, уп.	2019, уп.	2020, уп.	2021, уп.	2022, уп.	2018-2022, уп.
Клопидогрел 75 мг	Деплатт®-75	3	11	12	19	25	70
	Зилт®	230	157	97	31	13	528
	Клопидекс®	13	9	0	0	3	25

	Клопидогрел Канон	56	439	393	397	404	1689
	Клопидогрел-Акрихин	26	18	11	0	1	56
	Клопидогрел	175	295	600	511	404	1985
	Клопидогрел-СЗ	1 587	1 497	1 316	1 014	825	6239
	Клопидогрел-тева	191	173	141	58	12	575
	Лирта®	3	4	0	0	0	7
	Лопирел	59	27	9	3	0	98
	Плавикс®	536	718	544	303	229	2329
	Плагрил®	870	589	288	150	77	1974
	Плогрель	16	0	0	0	0	16
	Эгитромб®	60	12	5	1	1	79
Клопидогрел 300 мг	Плавикс®	0	2	0	0	0	2
Клопидогрел + АСК	Клопигрант А	0	1	0	0	0	1
	Клопидогрел/АСК-Тева	0	0	0	0	5	5
	Коплавикс®	36	49	69	33	42	228
	Плагрил® А	62	54	40	23	26	205
Тикагрелор	Брилинта®	91	112	81	62	60	406
Прасугрел	Эффиент®	0	29	5	0	0	34
Итого, уп.		4013	4195	3611	2604	2127	16551

По результатам анализа структуры потребления, представленным в таблице 13, видно, что самым высоким уровнем потребления обладает воспроизведенный ЛП клопидогрела отечественного производства – «Клопидогрел-СЗ» (37,7% от общего уровня потребления), за которым следует референтный ЛП – «Плавикс®» (14,1% от общего уровня потребления) и все остальные.

Таблица 14 – Динамика структуры потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области в стоимостном выражении

МНН	Торговое наименование	2018, руб.	2019, руб.	2020, руб.	2021, руб.	2022, руб.	2018-2022, руб.
-----	-----------------------	------------	------------	------------	------------	------------	-----------------

Клопидогрел 75 мг	Деплатт®-75	1608	4863	6240	8539	11387	32637
	Зилт®	280231	204822	127219	42222	13537	668031
	Клопидекс®	6099	3637	0	0	1604	11340
	Клопидогрел Канон	24189	151580	150608	130330	136052	592758
	Клопидогрел-Акрихин	11000	7784	4037	0	506	23327
	Клопидогрел	62279	95784	216094	229795	191955	795906
	Клопидогрел-СЗ	860864	843626	577521	486038	363860	3131909
	Клопидогрел-тева	136743	131393	93424	39453	9471	410485
	Лирта®	571	953	0	0	0	1523
	Лопирел	52197	25807	11047	3110	0	92161
	Плавикс®	1484157	730162	552758	258889	221727	3247693
	Плагрил®	360827	228917	148008	66692	40579	845024
	Плогрель	3566	0	0	0	0	3566
Эгитромб®	55430	11709	4257	931	962	73289	
Клопидогрел 300 мг	Плавикс®	0	4200	0	0	0	4200
Клопидогрел + АСК	Клопигрант А	0	1084	0	0	0	1084
	Клопидогрел/АСК-Тева	0	0	0	0	5063	5063
	Коплавикс®	134351	69862	85292	41875	60795	392175
	Плагрил® А	42313	31 860	27379	14085	19107	134745
Итого, млн. руб.							
Тикагрелор	Брилинта®	452190	552866	388900	247782	306189	1947928
Прасугрел	Эффиент®	0	126014	23412	0	0	149426
Итого, млн. руб.		3,97	3,23	2,42	1,57	1,38	12,56

В аспекте правильности выбора антиагрегантных средств у пациентов с ОКС после ЧКВ с позиций клинических рекомендаций [16], согласно которым тикагрелор и прасугрел рекомендованы в первую очередь, в ходе анализа нами сделан вывод о потенциальном несоответствии назначений врачей с

регламентированными рекомендациями, в виду того, что на практике данным пациентам более часто назначается клопидогрел. В тоже время на рисунке 7 видно, что линейные функции тренда потребления исследуемых ЛС свидетельствуют о тенденции к снижению потребления клопидогрела и увеличению потребления тикагрелора. Подобный «переход» от клопидогрела к тикагрелору, несомненно, снижает риск развития тромботических осложнений на фоне потенциальной резистентности, однако высокая стоимость тикагрелора делает лечение менее доступным и может повлиять на комплаентность пациентов к терапии.

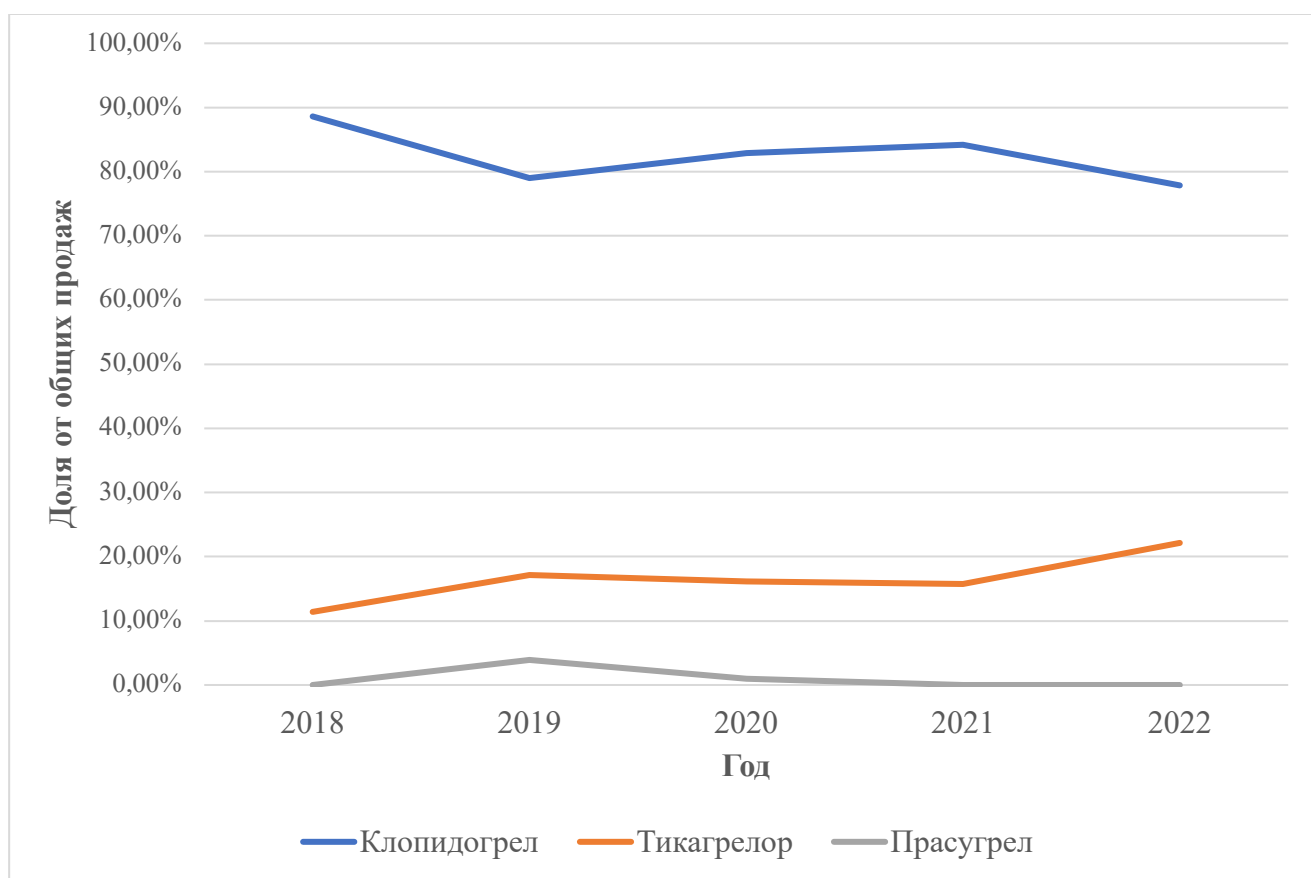


Рисунок 7 – Динамика долей потребления каждого антиагрегантного ЛС в % от общих продаж за период 2018-2022 г.

Результаты анализа структуры потребления свидетельствуют о наибольшем потреблении на уровне аптечного звена антиагреганта клопидогрела в сравнении с тикагрелором и прасугрелом, что также согласуется с результатами регистра

РЕКОРД-3 и говорит о целесообразности поиска путей оптимизации терапии именно этим антиагрегантом.

### **3.2.3. Результаты анализа структуры потребления антиагрегантных средств в ЛПУ города Астрахань**

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ применения антиагрегантных средств по историям болезней пациентов (n=99) выявил, что наиболее часто назначаемым антиагрегантным средством в составе ДАТ был клопидогрел (62,6%), который применялся у 62 пациентов с ОКС после ЧКВ, в то время как тикагрелор изначально использовался у 37 (37,4%) пациентов. Следует также отметить, что клопидогрел чаще применялся у женщин (p=0.003), в то время как тикагрелор у мужчин (p=0.016). Замена антиагрегантного препарата клопидогрела на тикагрелор проводилась у 15 пациентов (15,2%). Ни одному из пациентов не был назначен прасугрел. Следует отметить, что полученные результаты охватывают небольшую выборку пациентов, что вызвало необходимость в проведении анализа потребления стационарного звена ЛПУ г. Астрахани на основе предоставляемых в открытом доступе данных о госзакупках антиагрегантных средств.

Основываясь на анализе госзакупок для исследуемых ЛПУ г. Астрахани (ФЦЦСХ, ГКБ№3, АМОКБ) были выполнены ABC-анализ и рассчитаны показатели потребления DDDs/100BD за период 2019-2022.

В таблице 15 представлены данные о количестве и стоимости закупленных антиагрегантных средств в ЛПУ за период 2019-2022 г. Наиболее потребляемым в натуральном выражении антиагрегантом в рамках исследуемых ЛПУ был клопидогрел, а именно воспроизведенный ЛП «Зилт®» (54,3% от общего числа упаковок). Следует отметить, что тикагрелор занимал второе место по доле потребления в денежном выражении (43,5% от общего уровня), однако в натуральном выражении уровень потребления был значительно ниже (8,6% от общего уровня).



Таблица 15 - Количество и стоимость потребляемых антиагрегантных средств в ЛПУ г. Астрахани за период 2019-2022 г.

МНН/ЛФ/АТХ код	Название ЛС	Количество единиц, таб.	Количество единиц, уп.	Стоимость всего, руб.
Клопидогрел/таб.п.п.о. №28, 75 мг/В01АС04	Клопидогрел (ООО Татхимфарм)	2688	96	31 958,64
	Клопидогрел (ООО Изварино)	4508	161	48 887,16
	Клопидогрел Канон	7196	257	80 847,48
	Зилт®	33460	1195	358 668,52
	Клопидогрел Велфарм	8400	300	101618
	Итого	56252	2009	621979,80
Тикагрелор/таб.п.п.о. №56, 90 мг/В01АС24	Брилинта®	10640	190	479119,2
Прасугрел/таб.п.п.о. №28, 10 мг/В01АС22	Эффиент®	-	-	-
Всего		66892	2199	1101099

В таблице 16 представлены данные о показателях потребления антиагрегантных средств в DDDs/100BD для ЛПУ за 2019-2022 гг.

Таблица 16 - Показатели потребления антиагрегантных средств в DDDs/100BD в профильных стационарах ЛПУ г. Астрахань за 2019 - 2022 годы

МНН/ЛФ/АТХ код	Название ЛС	DDD, мг	DDDс	Показатель потребления, DDDs/100BD, %
Клопидогрел/таб.п.п.о. №28, 75 мг/В01АС04	Клопидогрел (ООО Татхимфарм)	75	35,84	2,67
	Клопидогрел (ООО Изварино)	75	60,11	4,49
	Клопидогрел Канон	75	95,95	7,16
	Зилт®	75	446,13	33,29
	Клопидогрел Велфарм	75	112,00	8,36
Тикагрелор/таб.п.п.о. №56, 90 мг/В01АС24	Брилинта®	180	68,44	5,11
Прасугрел/таб.п.п.о. №28,	Эффиент®	10	-	-

10 мг/В01АС22				
---------------	--	--	--	--

Наиболее часто используемым антиагрегантным препаратом в рамках исследуемых ЛПУ являлся клопидогрел 75 мг в форме таб.п.п.о. №28 под торговым наименованием «Зилт®», который имеет наибольшую денежную долю потребления и наибольший показатель потребления в стационаре выраженный в DDDs/100BD.

Значение 5,11 DDD на 100 койко-дней у тикагрелора (Брилинта®) характеризует низкий уровень лечения препаратом и предполагает, что 5% стационарных пациентов получают одну дозу тикагрелора каждый день.

Все ЛП были распределены по группам А, В, С на основании рассчитанных долей потребления каждого ЛП от общего количества в натуральном и денежном выражении (таблица 17, таблица 18).

Таблица 17 - Результаты ABC – анализа затрат на антиагрегантные ЛП в ЛПУ г. Астрахани в денежном выражении

МНН/ЛФ/АТХ код	Группы потребления и объемы от стоимости					
	А	%	В	%	С	%
Клопидогрел/таб.п.п.о. №28, 75 мг/В01АС04	Зилт®	32,6	Клопидогрел Велфарм	9,2	Клопидогрел (ООО Изварино)	4,4
			Клопидогрел Канон	7,3		
			Тикагрелор/таб.п.п.о. №56, 90 мг/В01АС24	Брилинта®	43,5	-
Прасугрел/таб.п.п.о. №28, 10 мг/В01АС22	-	-	-	-	-	-

Таблица 18 - Результаты ABC – анализа назначения антиагрегантных средств в ЛПУ г. Астрахани в натуральном выражении

МНН/ЛФ/АТХ код	Группы потребления и объемы от общего числа упаковок					
	А	%	В	%	С	%

Клопидогрел/таб.п.п.о. №28, 75 мг/В01АС04	Зилт®	54,3	Клопидогрел Велфарм	13,6	Клопидогрел (ООО Изварино)	7,3
			Клопидогрел Канон	11,7	Клопидогрел (ООО Татхимфарм)	4,4
Тикагрелор/таб.п.п.о. №56, 90 мг/В01АС24	-	-	-	-	Брилинта®	8,6
Прасугрел/таб.п.п.о. №28, 10 мг/В01АС22	-	-	-	-	-	-

На основе проведенного АВС-анализа нами сделан вывод о том, что наибольшая часть затрат приходится на референтный ЛП тикагрелора (группа А), однако по уровню назначения он был отнесен к группе С, что может говорить о низком уровне применения данного ЛП на уровне стационаров в исследуемых ЛПУ и о высоких тратах на препарат, который назначается реже. Воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» по уровню назначений в исследуемых ЛПУ был отнесен к группе А, в то время как по уровню затрат в госзакупках он был также отнесен к группе А.

### **3.3. Результаты изучения частоты встречаемости носительства генотипа *CYP2C19\*2* и анализ ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей и исходами лечения**

Предварительно было проанализировано 99 историй болезней пациентов с ОКС, получавших медицинскую помощь в учреждениях города Астрахани: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения АО «Городская клиническая больница №3 имени С.М. Кирова» (г. Астрахань); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения АО Александро-Мариинская областная клиническая больница (г. Астрахань).

В таблице 19 представлены основные характеристики пациентов, по результатам анализа медицинских карт.

Таблица 19 – Основные результаты анализа медицинских карт пациентов с ОКС

Показатель	Значение		Значимость различий, p
	М	Ж	
Количество пациентов, n=99 (%)	64 (64,65) 95% ДИ: 0,55-0,74	35 (35,35) 95% ДИ: 0,25-0,44	-
Средний возраст, лет ± ст.откл.	57,5±10,51 95% ДИ: 36,48-78,52	72,1±18,92 95% ДИ: 34,26-109,94	p=0.000055
М+Ж, лет (M±σ)	62,6±15,53 95% ДИ: 31,54-93,66		-
ИМТ (M±σ)	28,42±4,92 95% ДИ: 18,58-38,26	29,49±6,07 95% ДИ: 17,35-41,63	p=0.376
М+Ж (M±σ)	28,74±5,3 95% ДИ: 18,14-39,34		-
Q-образующий ИМ, n (%)	47 (73,4) 95% ДИ: 0,62-0,83	23 (65,7) 95% ДИ: 0,49-0,81	p=0.420
М+Ж, n (%)	70 (70,7) 95% ДИ: 0,61-0,79		-
Не Q-образующий ИМ, n (%)	7 (10,9) 95% ДИ: 0,03-0,18	1 (2,9) 95% ДИ: -0,02-0,08	p=0.159
М+Ж, n (%)	8 (8,1) 95% ДИ: 0,02-0,13		-
Стенокардия (нестабильная, прогрессирующая), n (%)	10 (15,6) 95% ДИ: 0,06-0,24	11 (31,4) 95% ДИ: 0,16-0,46	p=0.066
М+Ж, n (%)	21 (21,2) 95% ДИ: 0,13-0,29		-
ХСН, n (%)	50 (78,1) 95% ДИ: 0,67-0,88	32(91,4) 95% ДИ: 0,82-1,006	p=0.094
М+Ж, n (%)	82 (82,8) 95% ДИ: 0,75-0,9		-
СД 2 типа, n (%)	11 (17,2) 95% ДИ: 0,07-0,26	10 (28,6) 95% ДИ: 0,13-0,43	p=0.186
М+Ж, n (%)	21 (21,2) 95% ДИ: 0,13-0,29		-
Тромбоз стента, n (%)	7 (10,9) 95% ДИ: 0,03-0,18	2 (5,7) 95% ДИ: -0,01-0,13	p=0.388
М+Ж, n (%)	9 (9,1) 95% ДИ: 0,03-0,14		-
Рестеноз в стенке, n (%)	10 (15,6) 95% ДИ: 0,06-0,24	5 (14,3) 95% ДИ: 0,02-0,25	p=0.859
М+Ж, n (%)	15 (15,2) 95% ДИ: 0,08-0,22		-
ДАТ: АСК+клопидогрел, n (%)	33 (51,6) 95% ДИ: 0,39-0,63	29 (82,8) 95% ДИ: 0,7-0,95	p=0.003
М+Ж, n (%)	62 (62,6)		-

	95% ДИ: 0,53-0,72		
ДАТ: АСК+тикагрелор, n (%)	19 (29,7) 95% ДИ: 0,18-0,4	3 (8,6) 95% ДИ: -0,006-0,178	p=0.016
М+Ж, n (%)	22 (22,2) 95% ДИ: 0,14-0,3		-
ДАТ: замена клопидогрела на тикагрелор, n (%)	12 (18,7) 95% ДИ: 0,09-0,28	3 (8,6) 95% ДИ: -0,006-0,178	p=0.177
М+Ж, n (%)	15 (15,2) 95% ДИ: 0,08-0,22		-

В общей выборке больных медианное значение возраста пациентов составило 62 года±15,53 лет, вместе с этим в женской группе значение этого показателя оказалось выше чем в мужской ( $p<0,05$ ). Средний ИМТ исследуемой когорты составил 28,74±5,3, в группах по полу не было выявлено статистически значимых различий между уровнем ИМТ ( $p=0.376$ ).

Большая часть пациентов (70,7%) была госпитализирована с диагнозом Q-образующий ИМ (различной локализации). Всем пациентам было проведено ЧКВ с установкой различных стентов: Resolute Integrity, Calipso, Supraflex cruz, PROMUS.

Основным сопутствующим диагнозом в когорте пациентов являлась хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая диагностирована у 82 пациентов (82,8%). Не выявлено статистически значимых различий между группами мужского и женского пола по частотам встречаемости ХСН ( $p=0.094$ ). У 21 (21,2%) пациента сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2 типа (СД2), который встречался с одинаковой частотой как среди женщин, так и среди мужчин.

Тромбоз стента является одним из видов осложнений на фоне ДАТ после имплантации стента, возникновение которого возможно в период до года после ЧКВ. По результатам анализа историй болезней пациентов, в течение 6 месяцев после имплантации стента и назначения двойной антиагрегантной терапии у 9 пациентов (9,1%) развилось осложнение в виде тромбоза стента. Не было выявлено статистически значимой разницы между частотой развития тромбоза

стента у пациентов мужского и женского пола (ОШ: 2.026, 95% ДИ: 0.397-10.331,  $p=0.388$ ).

Другим осложнением, которое может возникнуть после проведения ЧКВ, является рестеноз стентов. Возникновение рестеноза, как и в случае тромбоза стента, требует повторного проведения хирургического вмешательства и дополнительных равноценных экономических затрат. В исследуемой группе пациентов рестеноз возник у 15 человек (15,2%), распределение между мужчинами и женщинами не имело статистически значимых различий (ОШ: 1.111, 95% ДИ: 0.347- 3.554,  $p=0.859$ ).

Для фармакоэкономической оценки стратегии антиагрегантной терапии с предварительным ФГТ в региональном аспекте моделирования, нами была проведена оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) среди пациентов с ОКС, постоянно проживающих в Астраханском регионе, а также дана оценка взаимосвязи носительства полиморфного генотипа и ССО на фоне лечения.

Из 99 пациентов, вошедших в исследование, технически удалось генотипировать (выделить ДНК) ген *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) у 59 человек. Возраст пациентов из группы исследования в общей выборке ( $n=59$ ) составил  $64,13 \pm 14,45$  лет. По гендерному признаку пациенты распределились следующим образом: женщин было 18 (30,5%), мужчин 41 (69,5%). Высокий индекс массы тела (ИМТ) -  $29,0 \pm 5,0$  отмечался практически у всех пациентов из группы исследования ( $n=59$ ).

Частота генотипов гена *CYP2C19* проверялась на соответствие уравнению Харди-Вайнберга:  $\chi^2=3,82$ ;  $p=0,0506$ . Дикий генотип *GG* гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*) определен у 43 пациентов (72,8%), промежуточный генотип *GA* у 14 (23,72%), полиморфный генотип *AA* у 2 больных (3,38%).

Таким образом, при анализе каждого изучаемого гена были сформированы три группы сравнения – пациенты носители NM, IM, PM генотипов (таблица 20).

Таблица 20 - Распределение частот полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, в Астраханской группе пациентов с ОКС

<i>CYP2C19*2 (rs4244285)</i>	Группа пациентов (n=59)
	Количество носителей (%)
GG (дикий – NM)	43 (72,8%) 95% ДИ: 0,61-0,84
GA (промежуточный – IM)	14 (23,72%) 95% ДИ: 0,12-0,34
AA (медленный – PM)	2 (3,38%) 95% ДИ: -0,01-0,07

При анализе влияния носительства полиморфных генотипов гена *CYP2C19* оказалось, что медленная аллель гена *CYP2C19\*2* PM была определена у 2-х пациентов, промежуточный генотип IM – у 14, нормальный или «дикий» генотип NM у 43 (таблица 21). Поскольку носители промежуточного метаболизма *CYP2C19* являются индивидуумами со сниженной функцией фермента, при анализе результатов исследования, чаще всего данные медленных и промежуточных метаболизаторов объединяют. В выборке больных, вошедших в исследование, медленный метаболизм *CYP2C19* наблюдался у 2 пациентов. Несмотря на наличие соответствия частот встречаемости *CYP2C19* уравнению Харди-Вайнберга ( $\chi^2=3,82$ ;  $p=0,0506$ ), считаем, что сравнивать показатели пациентов настолько различных по количеству групп не корректно. В связи с чем, проведен сравнительный анализ показателей нормальных метаболизаторов *CYP2C19* и индивидуумов со сниженной функцией (IM+PM).

Таблица 21 - Влияние носительства генотипов *CYP2C19\*2 (rs1799853)* на клиничко-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом (n=59)

Показатели	NM (GG), n=43 абс (%) / 95% ДИ	Гетерозиготный генотип IM (GA), n=14, абс (%) / 95% ДИ	Гомозиготный генотип PM (AA), n=2, абс (%) / 95% ДИ	IM+PM n=16, абс (%) / 95% ДИ	p
Мужчины	29 (76,44%) 95% ДИ:	10 (71,4%) 95% ДИ:	2 (100%)	12 (75%) 95% ДИ:	$p_1=0,0576$ ; $p_2=0,7213$

	0,63-0,88	0,43-0,99		0,53-0,96	
Женщины	14 (23,56%) 95% ДИ: 0,1-0,35	4 (28,6%) 95% ДИ: 0,04-0,51	-	4 (25%) 95% ДИ: 0,03-0,46	p <sub>2</sub> =0,4482
ОКС: Первичный:	33 (76,7%) 95% ДИ: 0,63-0,88	9 (64,2%) 95% ДИ: 0,38-0,89	-		p <sub>2</sub> =0,4484 p <sub>1</sub> =0,1236;
Повторный:	10 (23,3%) 95% ДИ: 0,104-0,35	5 (35,8%) 95% ДИ: 0,1-0,59	2 (100%)	7 (43,75%) 95% ДИ: 0,18-0,67	p <sub>2</sub> =0,6091 p <sub>3</sub> =0,1232
ИМ: Не Q-образующий	8 (18,6%) 95% ДИ: 0,06-0,29	4 (28,5%) 95% ДИ: 0,04-0,51	-	4 (25%) 95% ДИ: 0,03-0,46	p <sub>2</sub> =0,6959 p <sub>1</sub> =0,1213;
Q-образующий	22 (51,16%) 95% ДИ: 0,36-0,65	8 (57,14%) 95% ДИ: 0,31-0,82	2 (100%)	10 (62,5%) 95% ДИ: 0,38-0,85	p <sub>2</sub> =0,7717 p <sub>3</sub> =0,4370
<i>Продолжение таблицы 21</i>					
Впервые возникшая и прогрессирующая стенокардия	13 (30,23%) 95% ДИ: 0,16-0,43	2 (14,28%) 95% ДИ: -0,04-0,32	-	-	p <sub>2</sub> =0,6404
Тромбоз стента: I: гемодинамически незначимый стеноз (до 50% просвета сосуда)	10 (23,25%) 95% ДИ: 0,104-0,35	1 (7,14%) 95% ДИ: -0,06-0,206	-		p <sub>2</sub> =0,1800
II: гемодинамически значимый стеноз (50-70%)	5 (11,62%) 95% ДИ: 0,02-0,21	-	-		p <sub>1</sub> =0,1231; p <sub>2</sub> =0,3702 p <sub>3</sub> =0,0064
III: критический стеноз (70% и более)	5 (11,62%) 95% ДИ: 0,02-0,21	5 (35,71%) 95% ДИ: 0,106-0,608	2 (100%)	7 (43,75%) 95% ДИ: 0,19-0,68	
Сопутствующий сахарный диабет	12 (27,9%) 95% ДИ: 0,14-0,41	4 (28,5%) 95% ДИ: 0,04-0,52	-		p <sub>2</sub> =0,9815
ИМТ	27,29±4,5 95% ДИ: 18,29-36,29	29,41±5,41 95% ДИ: 18,59-40,23	31,5±2,2 95% ДИ: 27,1-35,9	30,45±3,8 95% ДИ: 22,85-38,05	p <sub>1</sub> =1,0000; p <sub>2</sub> =0,1075 p <sub>3</sub> =0,0154



Артериальная гипертензия: I-II	2 (4,65%) 95% ДИ: -0,016-0,109	-	-	-	p <sub>2</sub> =0,7344
III	15 (34,88%) 95% ДИ: 0,206-0,491	6 (42,8%) 95% ДИ: 0,16-0,68	-	-	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /мл	248,86±77,91 95% ДИ: 93,04-404,68	253,93±101,39 95% ДИ: 51,33-456,53	238,24±34,76 95% ДИ: 168,72-307,64	246,08±68,07 95% ДИ: 109,94-382,22	p <sub>1</sub> =0,8356; p <sub>2</sub> =0,9449 p <sub>3</sub> =0,903
Глюкоза крови ммоль/л	8,9±5,33 95% ДИ: -1,76-19,56	9,33±7,91 95% ДИ: -6,49-25,15	10,34±1,96 95% ДИ: 6,42-14,26	9,83±4,9 95% ДИ: 0,03-19,63	p <sub>1</sub> =0,8637; p <sub>2</sub> =0,8179 p <sub>3</sub> =0,5454
Общий холестерин, мг/дл	5,36±1,41 95% ДИ: 2,54-8,18	4,8±1,71 95% ДИ: 1,38-8,22	5,6±1,24 95% ДИ: 3,12-8,08	5,2±0,59 95% ДИ: 4,02-5,792	p <sub>1</sub> =0,5391; p <sub>2</sub> =0,2260 p <sub>3</sub> =0,6631
Протромбиновое время, сек	13,22±1,47 95% ДИ: 10,28-16,16	15,06±2,51 95% ДИ: 10,04-20,08	8,4±0,82 95% ДИ: 6,76-10,04	11,73±1,66 95% ДИ: 8,41-15,05	p <sub>1</sub> =0,0027; p <sub>2</sub> =0,3374 p <sub>3</sub> =0,011
АЧТВ	72,55±39,67 95% ДИ: -6,65-151,75	47,66±28,87 95% ДИ: -10,08-105,4	45,65±4,16 95% ДИ: 37,33-53,97	46,65±16,51 95% ДИ: 13,65-79,65	p <sub>1</sub> =0,9253; p <sub>2</sub> =0,1399 p <sub>3</sub> =0,0145
МНО	1,67±1,51 95% ДИ: -1,35-4,69	1,2±0,15 95% ДИ: 0,9-1,5	1,24±0,06 95% ДИ: 1,12-1,36	1,22±0,1 95% ДИ: 1,02-1,42	p <sub>1</sub> =0,7214; p <sub>2</sub> =0,2528 p <sub>3</sub> =0,2411
Триглицериды	1,67±1,51 95% ДИ: -1,35-4,69	1,27±0,47 95% ДИ: 0,33-2,21	2,22±2,8 95% ДИ: -3,38-7,82	1,74±1,63 95% ДИ: -1,52-5,0	p <sub>1</sub> =0,1728; p <sub>2</sub> =0,3359 p <sub>3</sub> =0,8744
Двойная антиагрегантная терапия: 1) АСК (100 мг)+клопидогрел (75 мг)	33 (76,74%) 95% ДИ: 0,64-0,89	10 (71,42%) 95% ДИ: 0,47-0,95	2 (100%)	12 (75%) 95% ДИ: 0,53-0,96	p <sub>1</sub> =0,3864;
2) АСК (100 мг)+тикагрелор (90 мг)	10 (23,25%) 95% ДИ: 0,106-0,358	4 (28,57%) 95% ДИ: 0,04-0,52	0	4 (25%) 95% ДИ: 0,03-0,46	p <sub>2</sub> =0,8350 p <sub>3</sub> =0,889

Примечание: p<sub>1</sub>-достоверность сравнения между переменными у медленных и промежуточных метаболизаторов; p<sub>2</sub>- достоверность сравнения между переменными у промежуточных и нормальных метаболизаторов; p<sub>3</sub>- достоверность сравнения между переменными медленных и промежуточных метаболизаторов (IM+PM) и нормальных.

В группе пациентов, генотипированных по гену *CYP2C19*, первичный ОКС наиболее часто встречался у нормальных метаболизаторов фермента, по сравнению с PM-метаболизаторами - 33 (76,7%) VS 9 (64,2%) (p<sub>2</sub>=0,4484). Повторный ОКС наиболее часто регистрировался в группе индивидуумов со

сниженной функцией фермента (IM+PM) - 7 (43,75%) VS 10 (23,3%) ( $p_3=0,1232$ ), однако без статистически значимой разницы. В группе пациентов с ОКС IM+PM метаболизаторов CYP2C19 поражения миокарда были более глубокими. У данной категории больных наиболее часто диагностировался Q-образующий ИМ 10 (62,5%) VS 22 (51,16%)  $p_3=0,4370$ .

Впервые возникшая стенокардия наиболее часто встречалась в группе пациентов с сохраненной функцией фермента CYP2C19 - 13 (30,23%) VS 2 (14,28%),  $p_2=0,6404$ .

Обращало на себя внимание, что у пациентов – медленных метаболизаторов CYP2C19 статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с сохраненной скоростью образования активного метаболита клопидогрела, регистрировался критический стеноз стента 7 (43,75%) VS 5 (11,62%),  $p_3=0,0064$ . По-видимому, высокая частота регистрации стеноза стента III степени была обусловлена низкой эффективностью клопидогрела на фоне медленной скорости образования его активного метаболита, обладающего антиагрегантным эффектом. В пользу этого свидетельствовали статистически значимые и более высокие показатели АЧТВ -  $46,65 \pm 16,51$  VS  $72,55 \pm 39,67$  ( $p_3=0,0145$ ) и протромбинового времени  $11,73 \pm 1,66$  VS  $13,22 \pm 1,47$  ( $p_3=0,011$ ) у пациентов с замедленной функцией CYP2C19, по сравнению с таковыми у пациентов NM - метаболизаторов.

Модифицируемые признаки – уровни холестерина, глюкозы, триглицеридов статистически значимо не различались у пациентов групп сравнения, что повышает роль генетических, немодифицируемых факторов в обеспечении эффективности ингибиторов тиенопиридинов и, несомненно, нуждается в дальнейшем исследовании и систематизации. Следует отметить, что эмпирически у 28,57% пациентов со сниженной функцией CYP2C19 по клиническим показаниям, до результатов генотипирования, клопидогрел был заменен на тикагрелор, что указывает на необходимость раннего и своевременного определения носительства полиморфных генотипов фермента, предопределяющих индивидуальный ответ на антиагрегантную терапию.

### 3.4. Результаты фармакоэкономической оценки имплементации фармакогенетического тестирования в подборе антиагрегантного средства

#### 3.4.1. Результаты фармакоэкономического анализа «затраты-полезность»

Для оценки обоснованности внедрения ФГТ для подбора антиагрегантного средства у пациентов с ОКС после ЧКВ было проведено построение модели и сравнительный анализ «затраты-полезность» каждой ветви лечения.

По результатам моделирования 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*) имело наименьшие затраты. Разница со стратегией ФГТ обоснованного назначения тикагрелора (ФГТ-1) составила 120 922,2 руб (таблица 22). По-видимому, это можно объяснить более низкой розничной ценой прасугрела по сравнению с тикагрелором.

Таблица 22 – Затраты на каждую стратегию лечения в модели

Параметр	«ФГТ-1»		«ФГТ-2»		«Клопидогрел-1»		«Клопидогрел-2»		«Тикагрелор»	«Прасугрел»
	К	Т	К	П	К	Т	К	П	Т	Т
Количество пациентов	73	27	73	27	91	9	91	9	100	100
Затраты на фармакотерапию в год, млн. руб.	2,83		2,71		1,76		1,71		7,19	6,75
Стоимость ФГТ, руб.	30000,00		30000,00		-		-		-	-

Затраты на повторное стентирование, млн. руб.	-	-	1,49	1,49	-	-
Стоимость терапии, млн. руб.	2,86	2,74	3,24	3,2	7,19	6,75
Стоимость 1 пациента, руб.	28562,01	27352,79	32429,67	32022,11	71995,00	67516,4

Результаты анализа «затраты-полезность» свидетельствуют о наименьшем значении коэффициента CUA у стратегии ФГТ-прасугрел – 289 111,00 руб. за 1 величину QALY (таблица 23).

Таблица 23 - Результаты анализа «затраты-полезность»

Стратегия лечения	Затраты, руб.	Полезность (QALY)	CUA	Инкрементные показатели		ICUR
				Затраты, руб.	Полезность	
«ФГТ-1»	2 856 201,40	9,486	301 096,50	-386 765,60	0,058	-6 668 372,41
«ФГТ-2»	2 735 279,20	9,461	289 111,00	-507 687,80	0,033	-15 384 478,79
«Клопидогрел-1»	3 242 967,00	9,428	343 971,89	-	-	-
«Клопидогрел-2»	3 202 211,74	9,428	339 649,10	-40 755,26	0	-
«Тикагрелор»	7 199 500,00	9,533	755 218,71	3 956 533,00	0,105	37 681 266,67
«Прасугрел»	6 751 640,00	9,446	714 761,80	3 508 673,00	0,018	194 926 277,78

На рисунке 8 представлены результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат, по которым установлено, что стратегии с предварительным проведением генотипирования всем пациентам являются доминантными – наиболее дешевыми и обладают наибольшей полезностью.

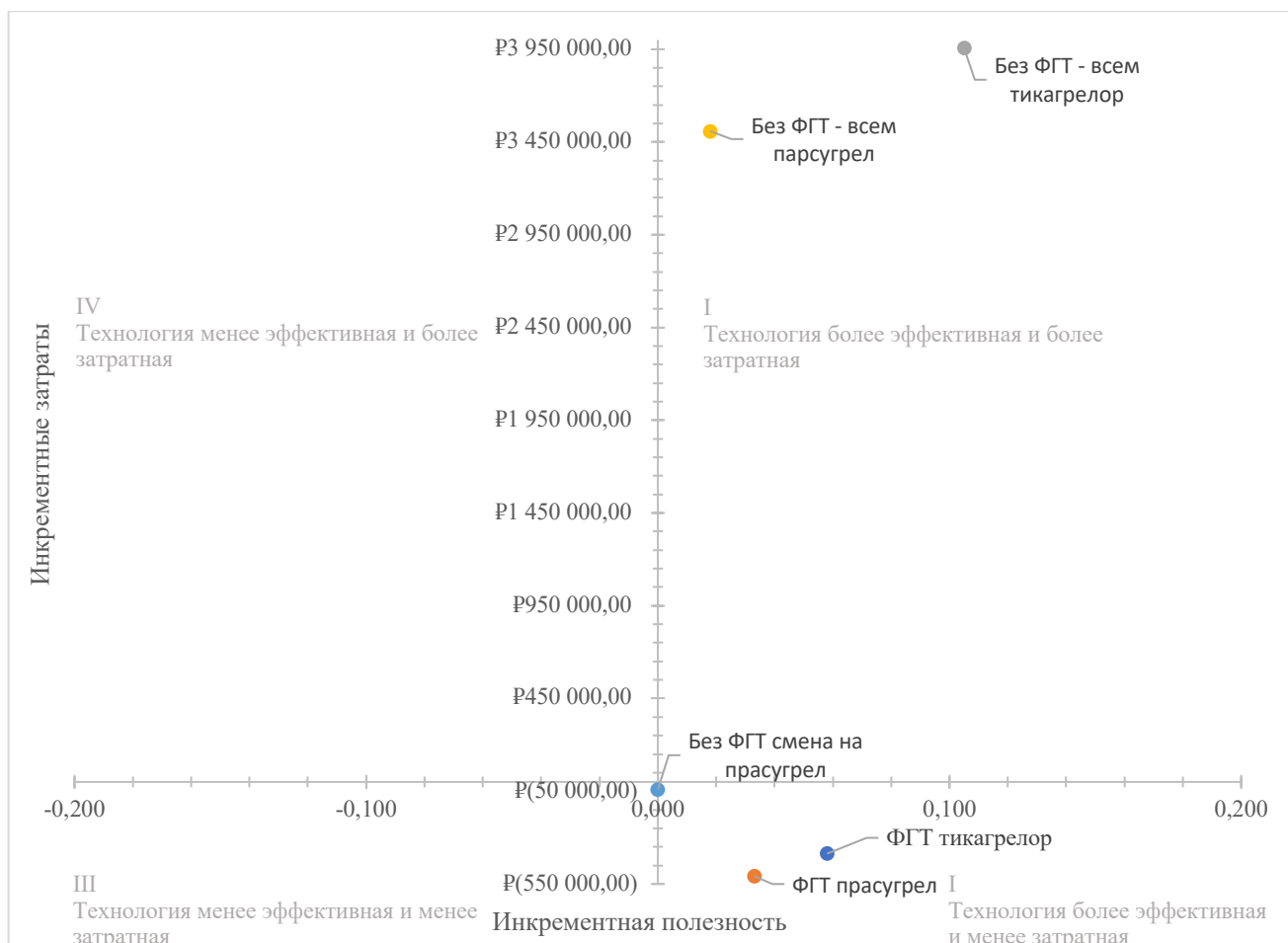


Рисунок 8 - Результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат

По результатам анализа чувствительности из таблицы 24 видно, что полученные в ходе моделирования величины CUA устойчивы при одномоментном изменении стоимости ФГТ и количества медленных/промежуточных метаболитов на  $\pm 50\%$ .

Таблица 24 - Результаты анализа чувствительности полученных результатов исследования

Стратегия	Показатель	Диапазон изменения, %	Стоимость ФГТ		
			-50	0	+50
			Значения CUA, руб.		
«ФГТ-1»	Количество медленных метаболитов	-50	217 414,59	218 995,87	220 577,15
«ФГТ-2»			211 361,84	212 947,30	214 532,76
«Клопидогрел-1»			277 860,55	277 860,55	277 860,55

«Клопидогрел-2»	0	271 210,11	271 210,11	271 210,11
«Тикагрелор»		755 218,71	755 218,71	755 218,71
«Прасугрел»		714 761,80	714 761,80	714 761,80
«ФГТ-1»		299 515,22	301 096,50	302 677,78
«ФГТ-2»		287 525,55	289 111,00	290 696,46
«Клопидогрел-1»		360 466,26	360 466,26	360 466,26
«Клопидогрел-2»		347 640,40	347 640,40	347 640,40
«Тикагрелор»		755 218,71	755 218,71	755 218,71
«Прасугрел»		714 761,80	714 761,80	714 761,80
«ФГТ-1»		470 031,92	383 197,13	391 093,84
«ФГТ-2»		445 711,70	365 274,71	372 718,91
«Клопидогрел-1»		532 031,96	443 071,97	449 426,25
«Клопидогрел-2»		506 380,24	424 070,69	429 949,95
«Тикагрелор»		755 218,71	755 218,71	755 218,71
«Прасугрел»	714 761,80	714 761,80	714 761,80	

### 3.4.2. Результаты фармакоэкономического анализа «затраты эффективность»

По результатам моделирования (таблица 25) 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*) имело 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.

Таблица 25 - Основные результаты анализа «затраты-эффективность»

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

После размещения результатов инкрементного анализа в системе координат (рисунок 9), 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 и прасугрела всем пациентам расположились в 1 квадранте, т.е. они были более затратными и более эффективными по сравнению со стратегией без проведения генотипирования.

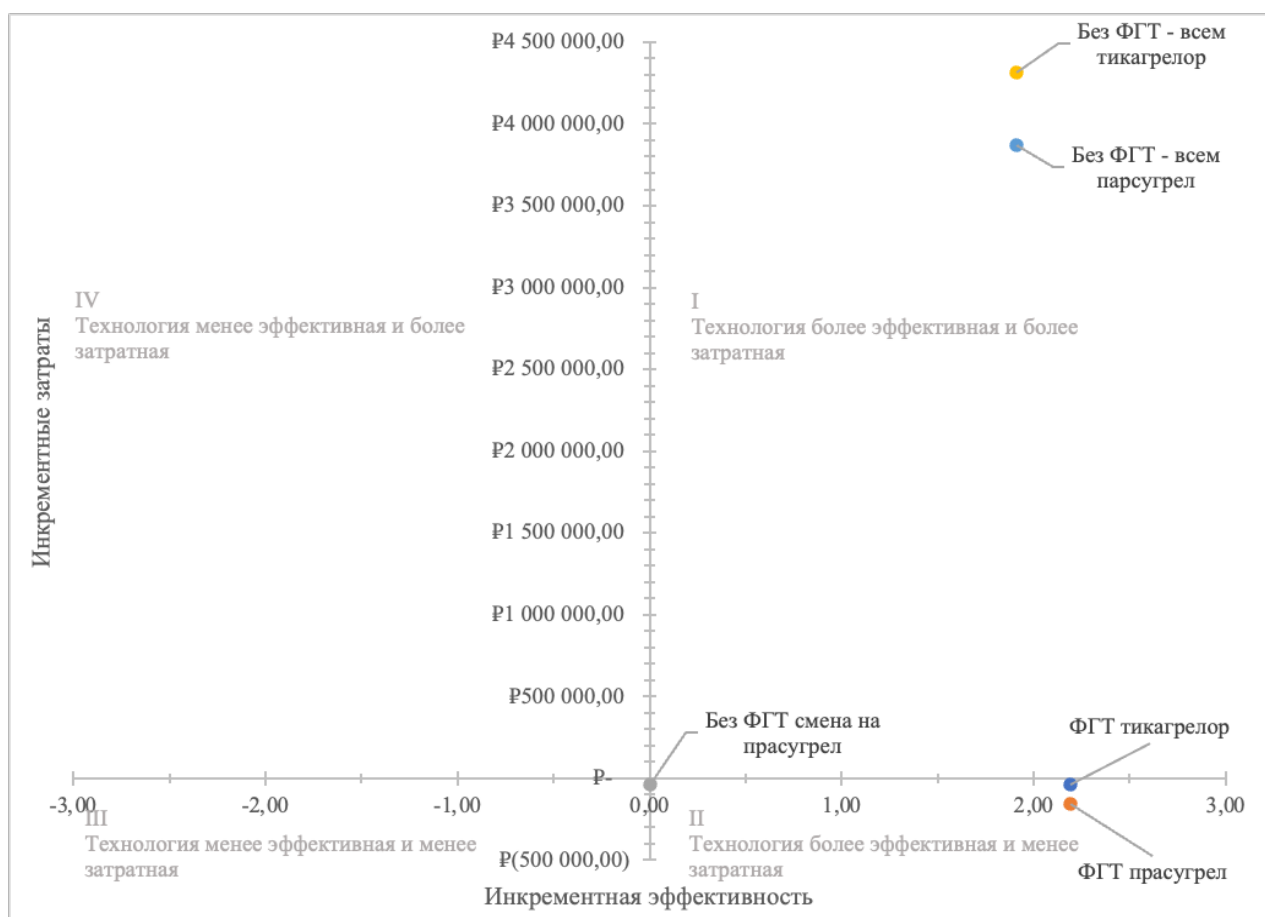


Рисунок 9 - Результаты инкрементного анализа «затраты-эффективность» в системе координат

По результатам двухфакторного анализа чувствительности из таблицы 26 видно, что полученные в ходе моделирования величины CER устойчивы при

одномоментном изменении стоимости ФГТ и количества медленных/промежуточных метаболизаторов на  $\pm 50\%$ .

Таблица 26 - Результаты анализа чувствительности полученных результатов исследования

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

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества тикагрелор является препаратом выбора для ДАТ, в то время как клопидогрел показан в случаях недоступности или наличии противопоказаний к применению тикагрелора и прасугрела [16]. 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, 69% - рекомендация при выписке; для



тикагрелора 14% и 11%, соответственно), что вероятно обусловлено более низкой частотой развития геморрагических осложнений при применении клопидогрела [43]. Анализ данных историй болезни пациентов с ОКС в АО при изучении распространенности 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 настоящего исследования, помогло выявить наиболее затратные стратегии антиагрегантной терапии. Так, наибольшее количество затрат пришлось на терапию тикагрелором у всех пациентов гипотетической когорты без проведения ФГТ – 7,19 млн руб. (таблица 22), что во многом зависело от стоимости тикагрелора, который зарегистрирован в РФ только под оригинальным торговым наименованием. Схожий результат был получен в исследовании команды ученых из США под руководством Kazi D.S [97], 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 настоящем исследовании вариант назначения антиагрегантной терапии обоснованного ФГТ является более экономически выгодным по результатам анализа «затраты-полезность», а именно стратегии: «ФГТ-1» и «ФГТ-2» с CUA: 301 096,50 руб. и 289 111,00 руб. за 1 величину QALY, соответственно. Результаты анализа затраты-эффективность также свидетельствуют о том, что вариант с предварительным генотипированием всех пациентов является более эффективным и менее затратным, т.е. доминирует (CER для «ФГТ-1» и «ФГТ-2» 36 936,23 руб. и 35 577,40 руб., соответственно). В стратегиях без проведения ФГТ вследствие развития тромбоза стента увеличивались затраты на повторное высокотехнологическое хирургическое вмешательство.

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 [97, 99], однако по результатам собственных исследований наиболее 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.

### 3.4.3. Результаты анализа «влияния на бюджет»

Наличие у пациентов с ОКС полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, ассоциированных со сниженной активностью фермента, может приводить к осложнениям в виде тромбоза стента [200, 109]. В этой связи проведение предварительного ФГТ может быть экономически оправданным мероприятием для предотвращения экономического ущерба, а также повышения безопасности и эффективности лечения. Вид фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» позволяет определить какой экономический эффект оказывает та или иная стратегия лечения, что в дальнейшем учитывается в системе принятия решений органами здравоохранения.

Был проведен сравнительный анализ «влияния на бюджет» в рамках регионального лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). В таблице 27 представлены рассчитанные величины стоимости лечения антиагрегантными препаратами на одного пациента в год.

Таблица 27 - Затраты на фармакотерапию различными антиагрегантными препаратами

Лекарственный препарат	Стоимость одной упаковки в АО, руб.	Стоимость лечения одного пациента в год, руб.
«Брилинта®» 90 мг, 56 таб.п.п.о	5143	71995
«Плавикс®» 75 мг, 100 таб.п.п.о	3022	12087
«Клопидогрел Биоком» 75 мг, 90 таб.п.п.о	1344,6	5378,4

Гипотетически в год на 1000 пациентов будет затрачено 500000 рублей для проведения генетического тестирования (таблица 28). С учетом фактической частоты развития тромбоза стента на проведение повторного стентирования в год будет тратиться порядка 14 млн рублей.

Таблица 28 - Рассчитанные затраты, использованные в анализе «влияние на бюджет»

Вид затрат	Затраты на 1000 пациентов, руб.
Затраты на ФГТ	500 000,00
Затраты на стентирование	163 507 000,00
Затраты на повторное хирургическое вмешательство (2%)	3 270 140,00
Затраты на повторное хирургическое вмешательство (9,1%)	14 879 137,00

По результатам моделирования и подсчету затрат (таблица 29) установлено, что в стратегии лечения с предварительным проведением ФГТ затраты несколько меньше, чем в сравниваемой стратегии, ввиду отсутствия дополнительных затрат на повторное хирургическое вмешательство. Внедрение предварительного ФГТ позволило бы сэкономить 2 770 140 рублей в год на лечение всех пациентов при 2% уровне развития тромбозов стента ассоциированных с носительством полиморфных генотипов. Если учитывать в расчетах фактическую частоту развития тромбоза стента 9,1%, полученную для АО, то предварительное проведение ФГТ всем пациентам перед назначением антиагрегантной терапии позволит сэкономить порядка 14,38 млн. рублей в год (таблица 30).

Таблица 29 – Затраты на различные стратегии лечения за 1 год и результаты анализа «влияние на бюджет» при 2% уровне неблагоприятной конечной точки

Стратегия	Затраты на стентирование, млн. руб.	Затраты на фармакотерапию, млн. руб.	Затраты на ФГТ, руб.	Затраты на дополнительное хирургическое вмешательство, млн. руб.	Суммарные затраты, млн. руб.
С ФГТ	163,51	28,26	500 000	-	192,27
Без ФГТ			-	3,27	195,04

ВИА*, млн. руб.	2,77
--------------------	------

Примечание: \* - результаты анализа влияние на бюджет.

Таблица 30 – Затраты на различные стратегии лечения за 1 год и результаты анализа «влияние на бюджет» при уровне неблагоприятной конечной точки 9,1%

Стратегия	Затраты на стентирование, млн. руб.	Затраты на фармакотерапию, млн. руб.	Затраты на ФГТ, руб.	Затраты на дополнительное хирургическое вмешательство, млн. руб.	Суммарные затраты, млн. руб.
С ФГТ	163,51	28,26	500 000	-	192,27
Без ФГТ			-	14,88	206,65
ВИА*, млн. руб.	14,38				

Примечание: \* - результаты анализа влияние на бюджет.

Беря во внимание полученные данные, была рассчитана стоимость одного предотвращенного случая повторного хирургического вмешательства по формуле:

$$\text{Cost}_{\text{ПС}} = \frac{\text{Cost}_{\text{ФГТ}}}{N}, \quad (8)$$

где  $\text{Cost}_{\text{ПС}}$  - стоимость одного случая повторного хирургического вмешательства;  $\text{Cost}_{\text{ФГТ}}$  – стоимость проведения ФГТ всем пациентам;  $N$  – количество случаев повторного хирургического вмешательства.

Согласно полученным результатам, стоимость одного предотвращенного случая повторного стентирования в случае имплементации ФГТ в лечение пациентов с ОКС после стентирования составит порядка 25 000 рублей. В Российской Федерации экономическая оценка имплементации ФГТ при подборе антиагрегантного препарата в 2016 году также проводилась в исследовании Барышевой В.О. [2], в котором по результатам анализа «влияние на бюджет» было показано, что предварительное внедрение ФГТ всем пациентам перед выбором антиагрегантного препарата позволило бы сэкономить 3,56 млн. руб. в год.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается рост числа ССЗ, в структуре которых ОКС занимает лидирующую позицию. Всем пациентам с ОКС после ЧКВ в соответствии с клиническими рекомендациями [16] в течение 6-12-18 мес. после ЧКВ показано назначение ДАТ. В состав ДАТ во всем мире наиболее часто, наряду с ацетилсалициловой кислотой, входит клопидогрел. Однако к препарату довольно часто формируется резистентность, причины которой широко обсуждаются в научной среде. На сегодняшний день универсального метода, позволяющего выявить причины высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне применения антиагрегантов, не существует. «Золотым стандартом» в оценке влияния антиагрегантов на реактивность тромбоцитов является оптическая агрегометрия, называемая также световой трансмиссионной агрегометрией. Метод, при наличии бесспорных преимуществ, имеет ряд недостатков, связанных в том числе и с трудоемкостью процесса.

Учитывая, что клопидогрел является пролекарством, нуждающимся в активации при помощи фермента CYP2C19, одной из причин формирования резистентности к клопидогрелу может быть носительство полиморфных аллелей гена этого фермента. В настоящее время имеется достаточная доказательная база, подтверждающая, что пациенты с ОКС - носители аллелей *CYP2C19*, ассоциированных с потерей функции фермента (LoF), особенно перенесшие ЧКВ, получающие лечение клопидогрелом, имеют повышенный риск развития первичной конечной точки лечения, например, MACE, а также вторичных конечных точек: смерть от ССЗ, ИМ, инсульт и тромбоз стента [128, 200, 106, 105]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что антиагрегантная терапия, ориентированная на генотип *CYP2C19*, может улучшить клинические исходы пациентов. Было показано, что пациентам, являющимся носителями одной или двух LoF аллелей *CYP2C19* (*CYP2C19*\*2,\*3,\*4,\*5,\*6,\*8), в качестве антиагреганта необходимо выбирать блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов, такие как

прасугрел или тикагрелор, не нуждающиеся в активации при помощи фермента CYP2C19. Проспективное наблюдение за такими больными позволило установить достоверное уменьшение первичных и вторичных неблагоприятных клинических исходов, что явилось основанием для создания рекомендаций Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC®) для клопидогрела [203].

Однако доказательства клинической пользы антиагрегантной терапии, проводимой под контролем результатов генотипирования, противоречивы. В мета-анализе РКИ, где изучалась антиагрегантная терапия, проводимая после генотипирования по *CYP2C19* в сравнении со стандартным лечением, не было обнаружено какой-либо существенной разницы (ОР 0,67; 95% ДИ 0,35–1,27; P=0,22) в снижении MACE [107]. Похожие результаты получены в недавнем крупном исследовании [56]. В то же время метаанализ, проведенный Liu и соавторами, выявил значительную разницу в снижении смертности от всех причин, случаев ИМ и тромбоза стента, за исключением инсульта и кровотечений [146].

Вариабельность клинических исходов антиагрегантной терапии, ассоциированных с генотипом *CYP2C19*, может быть обусловлена отсутствием надежной схемы исследования, поскольку ни в одном из этих исследований четко не сообщалось о результатах, полученных у пациентов с LoF *CYP2C19*, получавших клопидогрел, по сравнению с носителями LoF *CYP2C19*, получавшими альтернативные блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> (прасугрел или тикагрелор). В этих исследованиях в стратегии лечения с генотипированием фармакотерапия проводилась как клопидогрелом, так и прасугрелом/тикагрелором.

В настоящее время препаратами выбора для ДАТ у пациентов с ОКС согласно клиническим рекомендациям являются тикагрелор и прасугрел, ввиду возможного риска развития осложнений на фоне резистентности к клопидогрелу. Однако, данные ЛП по причине высокой стоимости и риска геморрагических осложнений не всегда являются доступными, что делает клопидогрел по-прежнему наиболее назначаемым лекарственным средством у таких пациентов.

Кроме того, беря во внимание большую частоту встречаемости полиморфизма гена *CYP2C19* у больных с ОКС, 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. Существенно снизить частоту встречаемости клинической резистентности клопидогрела можно путем применения методов ФГТ.

В настоящем исследовании для более четкого представления о состоянии изученности экономической целесообразности внедрения ФГТ перед назначением ДАТ пациентам с ОКС после ЧКВ предварительно был проведён систематический обзор соответствующих исследований. В соответствии с критериями включения и исключения в обзор было включено 17 исследований, проведённых в различных уголках мира, большая часть из которых (58,8%) продемонстрировала высокую экономическую эффективность стратегий лечения пациентов с ОКС после ЧКВ с предварительным проведением ФГТ по сравнению с традиционным назначением. Результаты четырех исследований (23,5%) свидетельствовали о доминирующем статусе стратегии лечения с проведением ФГТ, тогда как в трех публикациях авторы заявляют о нецелесообразности проведения предварительного ФГТ.

Непосредственно перед оценкой структуры потребления была проведена оценка фармацевтического рынка и экономический анализ доступности антиагрегантных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, который заключался в вычислении таких параметров, как показатель ликвидности цены, коэффициент адекватности платежеспособности и линейный индекс дистрибуции. Было установлено, что в РФ клопидогрел является более доступным в ценовой политике антиагрегантом.

Далее проводился анализ структуры потребления антиагрегантных средств на уровне аптечных учреждений АО и ЛПУ города Астрахани, результаты которого показали преобладание в структуре потребления антиагрегантов

воспроизведенных препаратов клопидогрела – «Клопидогрел-СЗ» (для аптечных учреждений) и «Зилт®» (в рамках ЛПУ).

По результатам анализа историй болезней 99 пациентов, получавших медицинскую помощь по поводу ОКС в региональных ЛПУ, было показано, что наиболее назначаемым препаратом для ДАТ был клопидогрел (в 62,2% случаев). На фоне ДАТ тромбоз стента развился у 9 пациентов (95% ДИ: 0,03-0,14), а рестеноз в стенте произошел у 15 пациентов (95% ДИ: 0,08-0,22). Клопидогрел был заменен на тикагрелор у 15 пациентов (95% ДИ: 0,08-0,22).

Далее изучалась частота встречаемости полиморфных аллелей гена *CYP2C19*. По результатам ФГТ генотип *GG* гена *CYP2C19* выявлен у 43 пациентов (72,8%), промежуточный генотип *GA* у 14 (23,72%), полиморфный генотип *AA* у 2 больных (3,38%). Частота встречаемости полиморфных вариантов с замедлением функции фермента и ассоциируемых с развитием клинической резистентности к клопидогрелу (IM+PM) в АО составила 27%.

Оказалось, что у пациентов – носителей медленных генотипов *CYP2C19* статистически значимо был выше риск образования критического стеноза стента, что подтверждалось достоверно значимо более высокими показателями АЧТВ и протромбинового времени.

Несмотря на очевидные пути преодоления резистентности к клопидогрелу за счет применения методов ФГТ, широкой имплементации методов фармакогенетики пока не наблюдается. Среди причин низкой имплементации ФГТ в клиническую практику можно выделить отсутствие фармакогенетических подходов в клинических рекомендациях, недостаточную информированность заинтересованных специалистов, а также отсутствие фармакоэкономического обоснования целесообразности применения этих методик.

Одним из инструментов, способствующим имплементации ФГТ, является фармакоэкономический анализ. Проведение фармакоэкономических исследований по оценке имплементации ФГТ в лечение различных заболеваний,



позволяют сделать вывод о целесообразности персонализированной стратегии лечения, а также дают ценные сведения для системы принятия решений.

По результатам фармакоэкономического анализа в ходе построения модели «дерева решений» в настоящем исследовании было показано, что наиболее экономически выгодной стратегией лечения пациентов с ОКС после ЧКВ является предварительное проведение ФГТ с выбором у медленных и промежуточных метаболитаторов гена *CYP2C19* лекарственного средства прасугрел (CUA: 289 111,00 руб. за 1 величину QALY; CER: 36 936,23 руб.), в то время как наименее выгодной была стратегия слепого назначения тикагрелора всем пациентам из моделируемой группы (CUA: 755 218,71 руб. за 1 величину QALY; CER: 86 080,99 руб.). Стратегии с предварительным проведением генотипирования «ФГТ-1» и «ФГТ-2» являлись доминирующими (более эффективными и менее затратными) по результатам инкрементных анализов «затраты-полезность» и «затраты-эффективность».

По результатам анализа «влияние на бюджет» было установлено, что внедрение ФГТ для подбора антиагрегантного препарата даже с частотой тромбозов стента в 2% позволит сэкономить 2 770 140 рублей в год на 1000 пациентов, а также стоимость одного предотвращенного случая повторного стентирования составит 25 000 рублей, что в шесть раз меньше стоимости повторной операции. Является целесообразным проведение дальнейших фармакоэкономических исследований по внедрению ФГТ с целью предоставления актуальных данных структурам здравоохранения в сфере принятия решений.

Подводя итог, можно сделать вывод, что предварительное проведение ФГТ перед назначением антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, нуждающихся в ЧКВ, само по себе является экономически оправданным мероприятием, так как может снижать риск развития неблагоприятных исходов в виде тромбоза стентов, а также снижать потенциальные затраты, связанные с повторным проведением операции, повышая безопасность лечения и делая его более экономически выгодным

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, по результатам систематического обзора, проведенного в соответствии с рекомендациями PRISMA, что проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19\*2 (rs4244285)* пациентам с ОКС, нуждающимся в проведении ЧКВ, является целесообразным для персонализированного подбора антиагрегантных препаратов и нуждается в региональном фармакоэкономическом обосновании.
2. Выявлено, что в структуре потребления антиагрегантных препаратов в аптечных учреждениях Астраханской области лидирующую позицию в натуральном выражении занимает воспроизведенный препарат клопидогрела – 6239 упаковок (37,7% от общего количества), тогда как референтный препарат Плавикс® лидирует по уровню потребления в стоимостном выражении – 3 247 693 руб. (25,8% от общей стоимости).
3. Определено, что в рамках ЛПУ г. Астрахани по результатам анализа потребления с применением АТС/DDD методологии наиболее часто применяемым в стационарных условиях антиагрегантным препаратом был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» - показатель потребления DDDs/100BD составил 33,29, тикагрелор применялся намного реже (DDDs/100BD – 5,11). В натуральном выражении наиболее потребляемым антиагрегантом был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» (54,3% от общего числа упаковок) – группа А. Тикагрелор занимал второе место по доле потребления в денежном выражении (43,5% от общего уровня) – группа А, однако в натуральном выражении уровень потребления был значительно ниже (8,6% от общего уровня) – группа С.
4. Установлено, что частота встречаемости полиморфных аллелей гена *CYP2C19* в АО соответствует уравнению Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Генотип *GG* гена *CYP2C19\*2* был диагностирован у 43 (72,8%) больных, *GA* у 14 (23,72%), *AA* у 2 (3,38%). Тромбоз стента у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, развивался с частотой 9,1% (95% ДИ: 0,03-0,14), а рестеноз в стенте произошел у 15,2% (95% ДИ: 0,08-0,22) больных. У пациентов с ОКС, носителей медленной аллели гена *CYP2C19* (IM+PM) статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с сохраненной скоростью образования активного метаболита клопидогрела, регистрировался критический стеноз стента 7 (43,75%) VS 5 (11,62%) ( $p=0,0064$ ).

5. Определено, что предварительное проведение фармакогенетического тестирования всем пациентам с ОКС, и применение прасугрела/тикагрелора в группах медленных метаболизаторов *CYP2C19* (IM+PM), является наиболее экономически эффективной стратегией лечения пациентов после ЧКВ, что позволяет сэкономить от 2,77 млн рублей в год, даже при минимальном уровне тромбоза стентов в 2%, а в случае совокупной частоты встречаемости медленного полиморфизма *CYP2C19* (IM+PM) – 9,1%, экономия составит 14,38 млн. рублей в год.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения рациональности потребления и повышения эффективности назначения антиагрегантов в Астраханской области у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, рекомендовать лечебно-профилактическим учреждениям перед назначением ДАТ проводить фармакогенетическое тестирование на носительство полиморфного аллеля *CYP2C19\*2*.
2. Структурам в Астраханской области, принимающим участие в системе принятия решений, обратить внимание на экономическую целесообразность внедрения предварительного фармакогенетического тестирования у пациентов с острым коронарным синдромом, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозинтрифосфат
- АО – Астраханская область
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АТИФ - активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
- АТХ – анатомо-терапевтическая характеристика
- ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов
- ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
- ЖНВЛП – перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМбпST - Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМпST - ИМ с подъемом сегмента ST
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛП- лекарственный препарат
- ЛС – лекарственное средство
- ЛФ – лекарственная форма
- МНН – международное патентованное наименование
- НДС – налог на добавочную стоимость
- ОКС – острый коронарный синдром
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РКИ – рандомизированное клиническое испытание
- СД2 – сахарный диабет 2-го типа
- ССЗ – сердечно сосудистые заболевания
- ССС – сердечно-сосудистая система
- Таб.п.п.о. - таблетки, покрытые пленочной оболочкой
- Таб.п.к.о. - таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

ФГТ – фармакогенетическое тестирование

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

CPIC® - Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики

FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

ICER - инкрементальный коэффициент эффективности затрат

IM – промежуточный метаболит

MACE - риск развития серьезных нежелательных сердечных событий

PM – медленный метаболит

QALY - год жизни с поправкой на качество

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Ш. П. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий / Ш. П. Абдуллаев, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 22-27.
2. Барышева, В. О. Оценка рациональности применения фармакогенетического тестирования на клопидогрел при стентировании / В. О. Барышева // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 116-119.
3. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / К. Б. Мирзаев, Р. Е. Казаков, В. В. Смирнов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 344-354.
4. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире - 2020. - [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Генотип CC гена VKORC1 ассоциируется с гиперкоагуляцией и снижением активности системы фибринолиза у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий / А. О. Рубаненко, В. А. Дьячков, Н. А. Кириченко [и др.] // Медицина. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 1-8.
6. Генотипирование cyp2d6 в практике психиатрического стационара-фармакоэкономические аспекты / А. А. Курьлев, Б. В. Андреев, А. С. Колбин, О. В. Лиманкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11. – № 1. – С. 19-26.

7. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
8. Государственный реестр отпускных цен [Электронный ресурс]. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
9. Изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм ингибиторов протонной помпы у детей с *H. pylori* инфекцией: есть ли связь с эффективностью эрадикационной терапии? / А. А. Нижевич, Б. Б. Юнусбаев, М. М. Туйгунов, Е. К. Насретдинова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 101-104.
10. Изучение ценовой конъюнктуры отечественного рынка антиагрегантов / С. А. Редькіна, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, І. О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 207-213.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аспирин® Кардио // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=29cb0ba6-ea8a-4bf2-889a-7d530ecca5ad&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=29cb0ba6-ea8a-4bf2-889a-7d530ecca5ad&t=)
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Брилинта® // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4919511f-da62-405d-b9bf-38931e8b5153&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4919511f-da62-405d-b9bf-38931e8b5153&t=)
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс® // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c1ba250-d396-4bfa-8259-001df7220f82&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c1ba250-d396-4bfa-8259-001df7220f82&t=)
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эффиент® // Государственный реестр лекарственных средств



[Электронный ресурс]. — URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=)

15. Интерпретация результатов оценки медицинских технологий / С. Ч. Джалалов, Д. Х. Джалалова, Х. Д. Стюарт // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – № 4 (18). – Р. 19-28.
16. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. - 2020. - [Электронный ресурс]. — URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf)
17. Курчева, Н. П. Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии / Н. П. Курчева, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 29-32.
18. Кухтенко, А. С. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств для лечения стенокардии и неврозов / А. С. Кухтенко, Е. В. Гладух, В. Н. Назаркина // Рецепт. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 516-523.
19. Методология АТC/DDD – Рекомендации ВОЗ [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit>
20. Мирзаев, К. Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К. Б. Мирзаев, Д. А. Андреев, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 85-91.
21. Мирзаев, К. Б. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел / К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев // Молекулярная медицина. – 2014. – № 1. – С. 13-21.
22. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции / К. Б. Мирзаев, Д. С. Федоринов, Д. В. Иващенко, Д. А. Сычев //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 393-406.
23. Набор реагентов для выделения ДНК на колонках для применения в научно-исследовательских целях («Экстракт ДНК-2») – Инструкция по применению [Электронный ресурс]. – URL: [https://nomotech.ru/user\\_manuals/ExtractDNA2.pdf](https://nomotech.ru/user_manuals/ExtractDNA2.pdf)
24. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения (утв. Приказом Минздрава России от 27.05.2002 №163 // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». - [Электронный ресурс]
25. Оценка медицинских технологий / Ю. Б. Белоусов, Б. В. Андреев, Е. В. Афанасьева [и др.] // М.: Издательство ОКИ. – 2013. - С. 16-37.
26. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, Г. Н. Шуев, Е. С. Торбенков, М. А. Адриянова // Consilium medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61-68.
27. Протокол: влияние сочетанного носительства CYP2C19\*2 и \*17 на эффективность лечения клопидогрелом / Е. М. Зеленская, О. Л. Барбараш, В. И. Ганюков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10 (150). – С. 113-117.
28. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией, резистентных к стандартной антиагрегантной терапии / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, И. И. Русских, Т. В. Русак // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 16-27.
29. Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром / Н. Ф. Пучиньян, Н. В. Фурман, А. Р. Киселев, Я. П. Довгалевский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 41-56.

30. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б. Г. Алекян, С. А. Абугов, Д. А. Андреев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 679-687.
31. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А. В. Концевая, А. М. Калинина, И. Е. Колтунов, Р. Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 158-166.
32. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских / Г. Н. Шуев, Д. А. Сычѳв, С. Ш. Сулейманов [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 12-18.
33. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе / Б. И. Кантемирова, Н. В. Тимофеева, Д. А. Сычев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 136-142.
34. Сулимов, В. А. Клиническая значимость резистентности к антитромбоцитарным препаратам при стентировании коронарных артерий / В. А. Сулимов, Е. В. Мороз // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 9-12.
35. Сулимов, В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий / В. А. Сулимов, Е. В. Мороз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 23-30.
36. ТФОМС АО. Тарифы ОМС по Астраханской области на 2021 год [Электронный ресурс]. — URL: <https://astfond.ru/oms/tarify/2021/>
37. Фармакогенетическое тестирование антиагрегантных препаратов в кардиохирургической практике: клинический случай / Петрова О. В.,

- Жукова Е. Р., Никулина Д. М. [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 8-10.
38. Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2021 гг. [Электронный ресурс]. — URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/tab1.xlsx>
39. Фрейдин, М. Б. Анализ связи полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, CYP2C19 и CYP2E1 с атопией у жителей г. Томска / М. Б. Фрейдин, М. Ю. Брагина, Ф. И. Петровский // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 107-112.
40. Частота полиморфных маркеров CYP2C19\* 2, CYP2C19\* 3, CYP2C19\* 17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19\* 2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев / К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев, В. Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 117-122.
41. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов / Д. П. Ромодановский, Б. А. Хапаев, И. В. Игнатъев [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 2. – С. 33-37.
42. Чернов, А. А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела / А. А. Чернов, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычѳв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 19-23.
43. Эрлих, А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома" РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 16-24.
44. Ягудина, Р. И. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 4. – С. 10-13.

45. Ягудина, Р. И. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, И. В. Сороковиков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 9-12.
46. Ягудина, Р. И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 9-12.
47. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 24. – P. e44-e122.
48. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O’Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim, [et al.] // Journal of the American college of cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. e78-e140.
49. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64, № 24. – P. e139-e228.
50. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). – 2014. – Vol. 72, № 12. – P. 1253-1379.
51. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

- Guidelines / G. N. Levine, E. R. Bates, J. A. Bittl [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, № 10. – P. 1082-1115.
- 52.2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). – 2016. – Vol. 74, № 9. – P. 821-936.
- 53.2017 AHA/ACC clinical performance and quality measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures / H. Jneid, D. Addison, D. L. Bhatt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, №. 16. – P. 2048-2090.
- 54.A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants / S. C. Sim, C. Risinger, M. L. Dahl [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2006. – Vol. 79, № 1. – P. 103-113.
- 55.A cost variation analysis of drugs available in the indian market for the management of thromboembolic disorders / A. Ray, A. Najmi, G. Khandelwal, B. Sadasivam // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – № 5.
- 56.A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI / D. M. F. Claassens, G. J. A.Vos, T. O. Bergmeijer [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381, № 17. – P. 1621-1631.
- 57.A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study / D. Trenk, G. W. Stone, M. Gawaz [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, № 24. – P. 2159-2164.
- 58.AHA Statistical Update 2019; European Heart Network, 2019
- 59.AlMukdad, S. Economic evaluations of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared to the universal use of antiplatelets in patients with acute

- coronary syndrome: a systematic review / S. AlMukdad, H. Elewa, D. Al-Badriyeh // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 201-211.
60. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis / C. Patrono, J. Morais, C. Baigent [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 14. – P. 1760-1776.
61. Antiplatelet management for coronary heart disease: advances and challenges / M. Gillette, K. Morneau, V. Hoang [et al.] // *Current atherosclerosis reports*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 1-16.
62. Application of pharmacogenetics in oncology / N. N. Miteva-Marcheva, H. Y. Ivanov, D. K. Dimitrov, V. K. Stoyanova // *Biomarker Research*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 1-10.
63. Apteka.ru [Электронный ресурс]. — URL: <https://apteka.ru>
64. AptekaMos.ru: информационный ресурс [Электронный ресурс]. — URL: <https://aptekamos.ru/>
65. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality / G. M. London, A. P. Guerin, S. J. Marchais [et al.] // *Nephrology dialysis transplantation*. – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 1731-1740.
66. Ashley, E. A. Towards precision medicine / E. A. Ashley // *Nature Reviews Genetics*. – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 507-522.
67. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part II: Potential causes and laboratory tests / D. Vadász, L. K. Sztriha, K. Sas, L. Vécsei // *Ideggyogyaszati szemle*. – 2013. – Vol. 66, № 1-2. – P. 15-22.
68. Aspirin resistance in the acute stages of acute ischemic stroke is associated with the development of new ischemic lesions / J. T. Kim, S. H. Heo, J. S. Lee [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0120743.
69. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis / S. Halvorsen, F. Andreotti, J. M. Ten Berg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 319-327.

70. Aspirin treatment failure and the risk of recurrent stroke and death among patients with ischemic stroke / A. L. Georgiadis, S. M. Cordina, G. Vazquez [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 100-106.
71. Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms / A. Shiotani, T. Sakakibara, M. Nomura // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2010. – Vol. 25. – P. S31-S34.
72. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events / J. W. Eikelboom, J. Hirsh, J. I. Weitz [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 14. – P. 1650-1655.
73. Association between CYP2C19 polymorphisms and clinical outcomes in patients undergoing stent procedure for cerebral artery stenosis / Y. J. Li, X. Chen, L. N. Tao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1-7.
74. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance / V. Sharma, S. Kaul, A. Al-Hazzani [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 95-99.
75. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / J. P. Collet, T. Cuisset, G. Range [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 22. – P. 2100-2109.
76. Beitelshes, A. L. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics / A. L. Beitelshes, D. Voora, J. P. Lewis // *Pharmacogenomics and personalized medicine*. – 2015. – Vol. 8. – P. 43.
77. BF066, a novel dual target antiplatelet agent without significant bleeding / C. Pan, X. Wei, J. Ye [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e40451.
78. Bhandari, P. R. Analysis of Cost Variation of Hypolipidemics Drugs / P. R. Bhandari // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2019. – Vol. 9, № 4.



79. Braunwald, E. Unstable angina: is it time for a requiem? / E. Braunwald, D. A. Morrow // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 24. – P. 2452-2457.
80. Brown, S. A. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine / S. A. Brown, N. Pereira // *Journal of personalized medicine*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8.
81. Butler, M. G. Pharmacogenetics and psychiatric care: A review and commentary / M. G. Butler // *Journal of mental health & clinical psychology*. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. 17.
82. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, № 42. – P. 2950-2959.
83. Chaudhari, A. Pharmacoeconomic study: A cost variation analysis of AKT drugs available in Indian market / A. Chaudhari, J. R. Zaveri // *Indian J Pharm Pharmacol*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 6-10.
84. Clinical implementation of rapid CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention / L. H. Cavallari, F. Franchi, F. Rollini [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1-10.
85. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance / G. Feher, A. Feher, G. Pusch [et al.] // *World journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 2, № 7. – P. 171.
86. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update / C. R. Lee, J. A. Luzum, K. Sangkuhl [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 112, № 5. – P. 959-967.
87. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update / S. A. Scott, K. Sangkuhl, C. M. Stein [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 94, № 3. – P. 317-323.

88. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism / Z. Desta, X. Zhao, J. G. Shin, D. A. Flockhart // *Clinical pharmacokinetics*. – 2002. – Vol. 41, № 12. – P. 913-958.
89. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, B. L. Hiatt [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 23. – P. 2908-2913.
90. Clopidogrel pharmacogenetics: state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study / N. L. Pereira, C. S. Rihal, D. Y. So // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12, № 4. – C. e007811.
91. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel / L. A. Malek, B. Kisiel, M. Spiewak [et al.] // *Circulation Journal*. – 2008. – Vol. 72, № 7. – P. 1165-1169.
92. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study / C. P. Cannon, R. A. Harrington, S. James [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9711. – P. 283-293.
93. Cost analysis study of neuropsychiatric drugs: Role of National List of Essential Medicines, India / S. C. Sarangi, N. Kaur, M. Tripathi, Y. K. Gupta // *Neurology India*. – 2018. – Vol. 66, № 5. – P. 1427.
94. Cost-effectiveness of CYP2C19 LOF-guided antiplatelet therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome / Y. Fu, X. Y. Zhang, S. B. Qin [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 33-42.
95. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotype screening for selection of antiplatelet therapy with clopidogrel or prasugrel / E. S. Reese, C. Daniel Mullins, A. L. Beitelshees, E. Onukwugha // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 323-332.
96. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19\* 2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome / Y. Wang, B. P. Yan, D. Liew, V. W. Y. Lee // *The pharmacogenomics journal*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 113-120.

97. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome / D. S. Kazi, A. M. Garber, R. U. Shah [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2014. – Vol. 160, № 4. – P. 221-232.
98. Cost-effectiveness of multigene pharmacogenetic testing in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention / O. M. Dong, S. B. Wheeler, G. Cruden [et al.] // *Value in Health*. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 61-73.
99. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome / K. Kim, D. R. Touchette, L. H. Cavallari [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 533-546.
100. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia / M. J. Sorich, J. D. Horowitz, W. Sorich [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14, № 16. – P. 2013-2021.
101. Cost-utility analysis of genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention / V. Patel, F. J. Lin, O. Ojo [et al.] // *Pharmacy practice*. – 2014. – Vol. 12, № 3.
102. Cranenburg, E. C. M. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent / E. C. M. Cranenburg, L. J. Schurgers, C. Vermeer // *Thrombosis and haemostasis*. – 2007. – Vol. 98, № 07. – P. 120-125.
103. Currie, G. Precision medicine and personalized medicine in cardiovascular disease / G. Currie, C. Delles // *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*. – 2018. – P. 589-605.
104. CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects / M. Y. Chan, K. Tan, H. C. Tan [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 533-542.
105. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and

- meta-analysis / Z. Xi, F. Fang, J. Wang [et al.] // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 229-240.
106. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis / M. J. Sorich, A. Rowland, R. A. McKinnon, M. D. Wiese // *Circulation: cardiovascular genetics*. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 895-902.
107. CYP2C19 pharmacogenetics versus standard of care dosing for selecting antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical trials / B. Kheiri, M. Osman, A. Abdalla [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 93, № 7. – P. 1246-1252.
108. CYP2C19 phenotype, stent thrombosis, myocardial infarction, and mortality in patients with coronary stent placement in a Chinese population / X. Xie, Y. T. Ma, Y. N. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e59344.
109. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis / X. Niu, L. Mao, Y. Huang [et al.] // *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 147-156.
110. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome / K. B. Mirzaev, E. M. Zelenskaya, O. L. Barbarash [et al.] // *Pharmacogenomics and personalized medicine*. – 2017. – Vol. 10. – P. 107.
111. CYP2C19\* 2 and CYP2C9\* 3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study / A. M. Harmsze, J. W. van Werkum, J. M. Ten Berg [et al.] // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31, № 24. – P. 3046-3053.
112. CYP2C19\* 2/ABCB1-C3435T polymorphism and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients on clopidogrel: is clinical testing

- helpful? / M. Singh, T. Shah, S. Adigopula [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 341-352.
113. CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention / M. S. Borse, O. M. Dong, M. J. Polasek // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1155-1166.
114. Cytochrome 2C19\* 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 512-518.
115. Cytochrome P450 2C19 681G> A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 20. – P. 1925-1934.
116. Cytochrome P450 2C19 681G> A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 20. – P. 1925-1934.
117. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, J. Stegherr, W. Latz, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 916-922.
118. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J. P. Collet, J. S. Hulot, A. Pena [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9660. – P. 309-317.
119. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes / J. L.

- Mega, S. L. Close, S. D. Wiviott [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 19. – P. 2553-2560.
120. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J. L. Mega, S. L. Close, S. D. Wiviott [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 354-362.
121. de Oliveira, R. B. Vitamin K role in mineral and bone disorder of chronic kidney disease / R. B. de Oliveira, A. E. M. Stinghen, Z. A. Massy // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 502. – P. 66-72.
122. Deepak, K. R., Geetha A. Cost variation analysis of various brands of anticoagulants, fibrinolytics, and antiplatelet drugs currently available in Indian pharmaceutical market / K. R. Deepak, A. Geetha // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. 368-368.
123. Deepika, L. P. Cost analysis of oral anti. platelet drugs. A pharmacoeconomic study / L. P. Deepika, S. Priyambada // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 215-218.
124. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis / C. J. Murray, D. B. Evans, A. Acharya, R. M. Baltussen // *Health economics*. – 2000. – Vol. 9, № 3. – P. 235-251.
125. Duration of dual antiplatelet therapy and stability of coronary heart disease: a 60 000-patient meta-analysis of randomised controlled trials / A. Bularga, M. N. Meah, D. Doudesis // *Open heart*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. e001707.
126. Education in pharmacoeconomics / K. L. Rascati, M. F. Drummond, L. Annemans, P. G. Davey // *Pharmacoeconomics*. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 139-147.
127. Effect of cytochrome P450 2C19\* 17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis / B. Huang, D. J. Cui, Y. Ren [et al.] // *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 22.

128. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study / H. J. Joo, S. G. Ahn, J. H. Park [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1-9.
129. Ellithi, M. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls / M. Ellithi, J. Baye, R. A. Wilke // *Pharmacogenomics*. – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 889-897.
130. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // *Annals of translational medicine*. – 2016. – Vol. 4, № 13.
131. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. W. Hamm, J. P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32, № 23. – P. 2999-3054.
132. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, J. DiChiara [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 25. – P. 3156-3164.
133. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies / U. S. Tantry, K. P. Bliden, C. Wei [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 556-566.
134. Fitzgerald, P. J. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound / P. J. Fitzgerald, T. A. Ports, P. G. Yock // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 64-70.

135. Fitzgerald, R. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors / R. Fitzgerald, M. Pirmohamed // *Pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 130, № 2. – P. 213-225.
136. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin / D. C. Sane, S. A. McKee, A. I. Malinin, V. L. Serebruany // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90, № 8. – P. 893-895.
137. Functional variability of platelet response to clopidogrel correlates with P2Y<sub>12</sub> receptor occupancy / C. Bal Dit Sollier, N. Berge, B. Boval, L. Hovsepien // *Thrombosis and haemostasis*. – 2009. – Vol. 101, № 01. – P. 116-122.
138. Gasparyan, A. Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities / A. Y. Gasparyan // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 109.
139. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 363-375
140. Genetic factors underlying differential blood platelet sensitivity to inhibitors / M. Rozalski, M. Boncler, B. Luzak, C. Watala // *Pharmacol Rep*. – 2005. – Vol. 57, №. 1. – P. 1-13.
141. Genetic polymorphisms and phenotypic analysis of drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in a Li Chinese population / Y. Ding, D. Xu, X. Zhang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. 8, № 10. – P. 13201.
142. Genetic polymorphisms of CYP2C19\* 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome / X. Q. Wang, C. L. Shen, B. N. Wang [et al.] // *Gene*. – 2015. – Vol. 558, № 2. – P. 200-207.
143. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and transport proteins in a Russian population and three ethnic groups of Dagestan / K. B.



- Mirzaev, D. A. Sychev, K. A. Ryzhikova [et al.] // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 747-753.
144. Genetic testing in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a cost-effectiveness analysis / A. Lala, J. S. Berger, G. Sharma [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 81-91.
145. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis / J. L. Mega, S. L. Close, S. D. Wiviott, [et al.] // The Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9749. – P. 1312-1319.
146. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: A meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI / J. Liu, L. Qin, S. Xi // Thrombosis Research. – 2019. – Vol. 179. – P. 87-94.
147. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – №. 7.
148. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes / Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. [et al.] // – 2008. – T. 9. - №. 7. – C. 847–68.
149. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N. J. Kassebaum, M. Arora, R. M. Barber // The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1603-1658.
150. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen // The lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1459-1544.

151. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 7. – P. e46-e215.
152. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 10. – P. e146-e603.
153. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association / Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W. [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 12. – P. e67-e492.
154. Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee. The human cytochrome P450 allele nomenclature database - 2013. [Электронный ресурс]. — URL: [http:// www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm](http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm)
155. Impact of aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients treated with drug-eluting stents: 2-year results of a prospective, multicenter registry study / T. D. Stuckey, A. J. Kirtane, B. R. Brodie [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 10, № 16. – P. 1607-1617.
156. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease / D. J. Angiolillo, E. Bernardo, M. Sabate [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50, № 16. – P. 1541-1547.
157. Implementation of pharmacogenetics: The University of Maryland personalized anti-platelet pharmacogenetics program / A. R. Shuldiner, K. Palmer, R. E. Pakyz // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 166, № 1. – P. 76-84.
158. Implications of pharmacogenetics for oral anticoagulants metabolism / V. Perez-Andreu, V. Roldan, R. Gonzalez-Conejero [et al.] // *Current drug metabolism*. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 632-642.
159. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk / J. W. Eikelboom, G. J. Hankey, J. Thom [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 17. – P. 1705-1712.

160. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects / M. Ingelman-Sundberg, S. C. Sim, A. Gomez, C. Rodriguez-Antona // *Pharmacology & therapeutics*. – 2007. – Vol. 116, № 3. – P. 496-526.
161. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke CYP2C19 genotype on clopidogrel response / Y. Han, H. H. Lv, X. Liu [et al.] // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2015. – Vol. 21, № 9. – P. 692-697.
162. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients / F. M. Pulcinelli, P. Pignatelli, A. Celestini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 6. – P. 979-984.
163. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study / M. Valgimigli, G. Campo, N. de Cesare [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 25. – P. 3215-3222.
164. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kulickowski, A. Witkowski, L. Polonski [et al.] // *European heart journal*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 426-435.
165. International expert consensus on switching platelet P2Y<sub>12</sub> receptor-inhibiting therapies / D. J. Angiolillo, F. Rollini, R. F. Storey [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 20. – P. 1955-1975.
166. Jayanthi, M. K. Drug utilization pattern and pharmaco-economic study in paediatric dentistry at a tertiary hospital / M. K. Jayanthi, N. V. Sushma // *Int J Pharm Pharm Sci*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 70-72.

167. Jiang, M. Cost-effectiveness analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome / M. Jiang, J. H. S. You // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 701-713.
168. Jiang, M. CYP2C19 genotype plus platelet reactivity-guided antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: a decision analysis / M. Jiang, J. H. S. You // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 609-617.
169. Jiang, M. CYP2C19 LOF and GOF-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis / M. Jiang, J. H. S. You // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 39-49.
170. Kaplan, Z. S. The role of platelets in atherothrombosis / Z. S. Kaplan, S. P. Jackson // *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. – 2011. – Vol. 2011, № 1. – P. 51-61.
171. Kasmeridis, C. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease / C. Kasmeridis, S. Apostolakis, G. Y. H. Lip // *Current opinion in pharmacology*. – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 242-250.
172. Kolasani, B. P. Variation of cost among anti-cancer drugs available in Indian market / B. P. Kolasani, D. C. Malathi, R. R. Ponnaluri // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. FC17.
173. Kupka, D. P2Y12 receptor inhibitors: An evolution in drug design to prevent arterial thrombosis / D. Kupka, D. Sibbing // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 303-315.
174. Lamberts, S. W. J. Genetic testing in clinical practice / S. W. J. Lamberts, A. G. Uitterlinden // *Annual review of medicine*. – 2009. – Vol. 60. – P. 431-442.
175. Lordan, R. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents / R. Lordan, A. Tsoupras, I. Zabetakis // *Blood reviews*. – 2021. – Vol. 45. – P. 100694.
176. Mehani, R. Cost variation analysis of oral antidiabetic drugs / R. Mehani, P. Sharma // *Int J Basic Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 7, № 9. – P. 1709-14.

177. Meta-analysis of comparison of the newer oral P2Y<sub>12</sub> inhibitors (prasugrel or ticagrelor) to clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / C. Bavishi, S. Panwar, F. H. Messerli, S. Bangalore // *The American journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 116, № 5. – P. 809-817.
178. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel / J. S. Jang, K. I. Cho, H. Y. Jin [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 110, № 4. – P. 502-508.
179. Mir, S. A. Cost variation analysis of different brands of commonly prescribed antihypertensive drugs, available in Indian market: A pharmacoeconomic study / S. A. Mir // *Int J Basic Clin Pharmacol*. – 2018.
180. Next-generation sequencing of CYP2C19 in stent thrombosis: implications for clopidogrel pharmacogenomics / J. A. Morales-Rosado, K. Goel, L. Zhang [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 549-559.
181. O’connor, C. T. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) / C. T. O’connor, T. J. Kiernan, B. P. Yan // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. – 2017. – Vol. 13, № 7. – P. 725-739.
182. Paunikar, A. P. Cost analysis of oral antidepressant drugs available in India / A. P. Paunikar, K. A. Bhave // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2015. – Vol. 5, № 5. – P. 367-367.
183. Pharmacoeconomic evaluation of availability of medicinal products used in symptomatic therapy of respiratory diseases / A. Nemchenko, G. Ie, A. Bondarenko, V. Mishchenko // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2019. – № 29-2. – P. 55-59.
184. Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions / A. L. Beitelshees, R. B. Horenstein, M. R. Vesely [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, № 3. – P. 455-459.

185. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\* 17 / A. Li-Wan-Po, T. Girard, P. Farndon [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 222-230.
186. Pharmacogenomic testing in psychiatry: Ready for primetime? / G. Rakesh, C. R. Sumner, J. L. Alexander // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2020. – Vol. 208, № 2. –P. 127-130.
187. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A. A. Liotta, R. Abbate // *Vascular health and risk management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 133.
188. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial / J. D. Roberts, G. A. Wells, M. R. Le May, [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9827. – P. 1705-1711.
189. Potential and limitations of health policy to improve coronary heart disease prevention and to reduce the burden of disease: A Russian experience / N. Pogosova, R. Oganov, H. Saner, S. Suvorov, O. Sokolova // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Vol. 25, № 16. – P. 1725-1734.
190. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. D. Wiviott, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 20. – P. 2001-2015.
191. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data / M. J. Sorich, A. Vitry, M. B. Ward [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 8. – C. 1678-1684.
192. Prevalence of the CYP2C19\* 2 (681 G> A), \*3 (636 G> A) and \*17 (-806 C> T) alleles among an Iranian population of different ethnicities / Dehbozorgi M., Kamalidehghan B., Hosseini I. [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 4195-4202.
193. Price, P. A. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves / P. A. Price, S. A. Faus, M. K. Williamson //

- Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 1998. – Vol. 18, № 9. – P. 1400-1407.
194. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M. J. Page, D. Moher, P. M. Bossuyt // *bmj*. – 2021. – Vol. 372.
195. Prospective evaluation of genetic variation in platelet endothelial aggregation receptor 1 reveals aspirin-dependent effects on platelet aggregation pathways / J. D. Backman, L. M. Yerges-Armstrong, R. B. Horenstein [et al.] // *Clinical and translational science*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 102-109.
196. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, K. Butler [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 25. – P. 2577-2585.
197. Ranieri, M. *Pharmacogenomics: An Introduction and Clinical Perspective*. – 2013.
198. Reduced number of cardiovascular events and increased cost-effectiveness by genotype-guided antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the Netherlands / B. A. Deiman, P. A. Tonino, K. Kouhestani [et al.] // *Netherlands heart journal*. – 2016. – Vol. 24, № 10. – P. 589-599.
199. Reduced thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and enhanced proinflammatory cytokines in acute coronary syndrome / H. Pang, C. Zhang, F. Liu // *Medicina intensiva*. – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 475-482.
200. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J. L. Mega, T. Simon, J. P. Collet [et al.] // *Jama*. – 2010. – Vol. 304, № 16. – P. 1821-1830.
201. Reejhsinghani, R. *Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions* / R. Reejhsinghani, A. S. Lotfi // *Vascular health and risk management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 93.

202. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis / B. Giusti, A. M. Gori, R. Marcucci [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 806-811.
203. Relling, M. V. Pharmacogenomics in the clinic / M. V. Relling, W. E. Evans // *Nature*. – 2015. – Vol. 526, № 7573. – P. 343-350.
204. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1-and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance / A. L. Frelinger, M. I. Furman, M. D. Linden [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 25. – P. 2888-2896.
205. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, K. Butler [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 10. – P. 1188-1199.
206. Rozalski, M. Adenosine diphosphate receptors on blood platelets: potential new targets for antiplatelet therapy / M. Rozalski, M. Nocun, C. Watala // *Acta Biochimica Polonica*. – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 411-415.
207. Ruff, C. T. Genomics-Guided Antithrombotic Therapy for Acute Coronary Syndromes / C. T. Ruff, M. S. Sabatine // *Genomic and Precision Medicine*. – Academic Press, 2018. – P. 147-161.
208. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy / D. M. Becker, J. Segal, D. Vaidya [et al.] // *Jama*. – 2006. – Vol. 295, № 12. – P. 1420-1427.
209. Short-and long-term cost-effectiveness analysis of CYP2C19 genotype-guided therapy, universal clopidogrel, versus universal ticagrelor in post-percutaneous coronary intervention patients in Qatar / S. AlMukdad, H. Elewa, S. Arafa, D. Al-Badriyeh // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 331. – P. 27-34.



210. Shukla, A. K. Cost analysis of antiepileptic drugs available in India / A. K. Shukla, R. Mehani // *Int J Basic Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 1636-40.
211. Siller-Matula, J. M. Ticagrelor: from discovery to Phase III clinical trial / J. M. Siller-Matula, B. Jilma // *Future cardiology.* – 2010. – Vol. 6, № 6. – P. 753-764.
212. Social and Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With Acute Coronary Syndrome / S. Sheikhgholami, F. Ebadifardazar, A. Rezapoor [et al.] // *Value in Health Regional Issues.* – 2021. – Vol. 24. – P. 123-129.
213. Song, Y. Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction / Y. Y. Song, L. U. Ying // *Shanghai archives of psychiatry.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 130.
214. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / M. J. Price, P. B. Berger, P. S. Teirstein [et al.] // *Jama.* – 2011. – Vol. 305, № 11. – P. 1097-1105.
215. Stent thrombosis / D. R. Holmes, D. J. Kereiakes, S. Garg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 56, № 17. – P. 1357-1365.
216. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial / P. G. Steg, R. A. Harrington, H. Emanuelsson [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, № 10. – P. 1055-1065.
217. Tantry, U. S. Aspirin resistance / U. S. Tantry, E. Mahla, P. A. Gurbel // *Progress in cardiovascular diseases.* – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 141-152.
218. Tantry, U. S. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation / U. S. Tantry, K. P. Bliden, P. A. Gurbel // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – Vol. 46, № 9. – P. 1705-1709.

219. Teng, R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor / R. Teng // *Clinical pharmacokinetics*. – 2012. – Vol. 51, № 5. – P. 305-318.
220. Teng, R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, in healthy subjects / R. Teng, K. Butler // *European journal of clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 66, № 5. – P. 487-496.
221. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes / L. Panattoni, P. M. Brown, B. Te Ao // *Pharmacoeconomics*. – 2012. – Vol. 30, № 11. – P. 1067-1084.
222. The influence of CYP2C19\* 2 and\* 17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A. M. Harmsze, J. W. van Werkum, C. M. Hackeng [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 169-175.
223. Therapeutic application of pharmacogenomics in oncology / Y. Zhang, S. D. Somtakoune, C. Cheung [et al.] // *The AAPS journal*. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 819-829.
224. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes / S. Schüpke, F. J. Neumann, M. Menichelli [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1524-1534
225. Ticagrelor plasma levels but not clinical outcomes are associated with transporter and metabolism enzyme genetic polymorphisms / Varenhorst C. M. H., Eriksson N., Johansson A., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 12S. – P. A25-A25.
226. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 11. – P. 1045-1057.
227. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis / D. J.

- Crespin, J. J. Federspiel, A. K. Biddle [et al.] // *Value in Health*. – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 483-491.
228. TJ, A. G. A pharmacoeconomic study on cost variation of antiplatelet drugs available in Indian market / A. G. TJ, M. Prakash // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 574-574.
229. Tsoupras, A. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease / A. Tsoupras, R. Lordan, I. Zabetakis // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 604.
230. Tuteja, S. Pharmacogenetics in cardiovascular medicine / S. Tuteja, N. Limdi // *Current genetic medicine reports*. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 119-129.
231. Tyler, J. M. Why we need intravenous antiplatelet agents / J. M. Tyler, R. J. W. Burris, A. H. Seto // *Future Cardiology*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 553-561.
232. Undas, A. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions / A. Undas, K. E. Brummel-Ziedins, K. G. Mann // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2285-2292.
233. Van Giezen, J. J. J. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y12 antagonists / J. J. J. Van Giezen, R. G. Humphries // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA, 2005. – Vol. 31, № 02. – P. 195-204.
234. Vedanthan, R. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor / R. Vedanthan, B. Seligman, V. Fuster // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 1959-1975.
235. Verbelen, M. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? / M. Verbelen, M. E. Weale, C. M. Lewis // *The pharmacogenomics journal*. – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 395-402.
236. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene polymorphism is associated with atherothrombotic complication after drug-eluting stent

- implantation: 2-Center prospective cohort study / J. W. Suh, S. H. Baek, J. S. Park [et al.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 157, № 5. – P. 908-912.
237. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection) / Y. Wang, W. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 12. – P. 1615-1621.
238. Weiss, H. J. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion / H. J. Weiss, L. M. Aledort // *The Lancet*. – 1967. – Vol. 290, № 7514. – P. 495-497.
239. Zanger, U. M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // *Pharmacology & therapeutics*. – 2013. – Vol. 138, № 1. – P. 103-141.