

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук

Волгоград – 2024

Работа выполнена на кафедре фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринovich, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Жукова Ольга Вячеславовна, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире [Wang H. et al., 2016; Kassebaum N.J. et al., 2016; Benjamin E.J. et al., 2017]. По данным отчетов ВОЗ за 2013 год в Российской Федерации смертность от ССЗ выше, чем в Европе - 55,7% против 46%. Отмечается тенденция увеличения частоты возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов как в городских, так и в сельских регионах страны [Rogosova N. et al., 2018]. У всех больных с ИБС: стабильная стенокардия, острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, назначение антиагрегантов является обязательным компонентом схем и протоколов лечения. Лечение ОКС и выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) предусматривает обязательное назначение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), включающей препарат ацетилсалициловой кислоты совместно с одним из антиагрегантов блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов - клопидогрелом, тикагрелором, прасугрелом [Wiviott S.D. et al., 2007].

Пациентам с ОКС, которым проведено первичное ЧКВ или тромболизис с последующим ЧКВ, длительность ДАТ составляет 12 месяцев [Сумароков А.Б. и соавторы, 2018; Collet JP et al., 2020]. Примерно у 20-40% пациентов отмечается низкая эффективность антиагрегантной терапии, что может приводить к тромбозу, стенозу стента и тромбозэмболическим осложнениям [Gasparyan A.Y., 2010; Feher G. et al., 2010]. По данным регистра РЕКОРД-3 в России клопидогрел является лидирующим препаратом для назначения у пациентов с ОКС [Эрлих А.Д., 2016]. Препарат является пролекарством, что требует его трансформации при участии изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19 в печени до активного метаболита R130964, который ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством необратимой блокады АДФ рецепторов P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов [Курчева Н.П. и соавторы, 2015; Сычев Д. А. и соавторы, 2019]. По данным различных мета-анализов, средняя частота резистентности к клопидогрелу составляет 21% [Snoep J. D. Et al., 2007; Cui G. et al., 2017]. Среди модифицируемых и немодифицируемых причин развития резистентности к клопидогрелу наиболее важное значение имеют генетические полиморфизмы гена *CYP2C19*, этническая принадлежность, клинически значимые взаимодействия с другими препаратами, курение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, ожирение, возраст и др. [Zhao Y. et al., 2017]. По результатам многоцентрового исследования GRAVITAS в котором было исследовано 1152 образца крови и изучено 40 полиморфизмов, установлено, что пациенты с одним или двумя полиморфными аллелями гена *CYP2C19*, при которых снижается или теряется их функциональная активность, не реагируют даже на двойную дозу клопидогрела [Price M.J. et al., 2011]. Первый мета-анализ отечественных исследований фармакогенетических аспектов применения клопидогрела, проведенный в 2015 году, показал, что наличие полиморфизма *CYP2C19**2 (*rs4244285*) достоверно повышает риск развития таких осложнений

как острый инфаркт миокарда (ИМ), сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, транзиторная ишемическая атака [Чернов А.А. и соавторы, 2015]. Развитие тяжелых побочных реакций на фоне резистентности к АТ, в частности тромбоза стента, требует оказания повторной высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) и несет дополнительное бремя для здравоохранения.

Имплементация фармакогенетического тестирования (ФГТ) в процесс подбора антиагрегантов может существенно улучшить эффективность и безопасность проводимого лечения, уменьшить необходимость повторных ВМП и сократить расходы государства на коррекцию нежелательных побочных реакций (НПР). Широкая имплементация ФГТ при назначении ДАТ у пациентов с ОКС нуждается в клинико-экономическом обосновании рациональности применения методов генотипирования [Patel V. et al., 2014; Borse M.S. et al., 2017; Fu Y. et al., 2020; Wang Y. Et al., 2018].

Степень разработанности проблемы

Проблема резистентности к клопидогрелу у пациентов с полиморфными аллелями гена *CYP2C19* широко обсуждается в научной среде [Shuldiner A.R. et al., 2014; Beitelshes A.L. et al., 2015]. 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 АТ [Wang X.Q. et al., 2015]. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования GRAVITAS оказалось, что для пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) после ЧКВ не эффективна даже двойная доза клопидогрела [Price M.J. et al., 2011]. В РФ изучена частота встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19* в различных этнических группах, предложены подходы к персонализированному назначению АТ [Сычев Д.А. и соавторы, 2019]. Коллективом авторов проведено исследование, которое включало 289 жителей крупных городов Сибири, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. 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 АТ клопидогрелом по сравнению с нормальными метаболиторами ($p=0,046$) [Зеленская Е.М. и соавторы, 2017].

Экономическая оценка имплементации методик фармакогенетики также достаточно активно и широко обсуждается в научных публикациях [Sorich M.J. et al., 2013; Wang Y. et al., 2018; Jiang M. et al., 2017; Jiang M. et al., 2016; Jiang M. et al., 2015; Kazi D.S. et al., 2014; Fu Y. et al., 2020; AlMukdad S. Et al., 2021]. 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 АТ после установки стента позволило бы сэкономить 3,56 млн. рублей в год [Барышева В.О., 2016].

Однако, переносить полученные результаты на другие регионы РФ не представляется возможным ввиду наличия территориальной специфичности в частоте встречаемости минорных аллелей гена *CYP2C19*, влияющих на эффективность и безопасность клопидогрела. Проведенные ранее пилотные фармакогенетические исследования позволили выявить высокую частоту встречаемости полиморфных аллелей гена *CYP2C19* у жителей Астраханской области [Кантемирова Б.И. и соавторы, 2011]. Предметного исследования частоты носительства полиморфных генотипов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС после ЧКВ, жителей полиэтничного Астраханского региона, с фармакоэкономической оценкой рациональности генотипирования генов *CYP2C19* ранее не проводилось.

Принимая во внимание территориальную специфичность в частотах встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19*, а также учитывая различия регионального ценообразования лекарств, можно сделать вывод об актуальности проведения фармакогенетических исследований и фармакоэкономической оценки имплементации ФГТ по *CYP2C19* у стентированных пациентов, проживающих на территории АО.

Цель работы: 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 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 исследования

Выявленные региональные особенности потребления антиагрегантных средств в аптечных учреждениях Астраханской области и лечебно-профилактических учреждениях 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.

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 СРIS®, данные ресурса 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 государственном и коммерческом сегменте потребления с применением методологии АТC/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»; АТC/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 АТC/DDD и ABC-анализа выявил, что наиболее часто применяемым в стационарных условиях антиагрегантом, вошедшим в группу А, был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» (DDD_s/100BD – 33,29). Референтный препарат тикагрелора («Брилинта®»), вошедший по результатам ABC-анализа в группу С, применялся реже (DDD_s/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%) ($p_3=0,0064$).

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 подтверждается применением современных методик ФГТ по *CYP2C19*2*, фармакоэкономического анализа и 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.

Апробация диссертационной работы состоялась 22 ноября 2022 года на совместном заседании кафедр фармакологии, клинической фармакологии, кардиологии ФПО (протокол № 4 от 22.11.2022)

Внедрение результатов научных исследований

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.

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.

Личный вклад автора

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии Абдуллаева М.А. как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, формировании групп сравнения, проведении исследований. Диссертант лично выполнил статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку рукописей статей к публикации, написание глав диссертационной работы.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 стентированных пациентов с острым коронарным синдромом.
2. Анализ рынка антиагрегантных лекарственных препаратов в Российской Федерации и оценка потребления антиагрегантных средств в аптечных (коммерческий сегмент) и лечебно-профилактических учреждениях (государственный сегмент) 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).

Систематический обзор анализа исследований по экономической оценке внедрения ФГТ при назначении ДАТ у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (PRISMA – The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [Page M. J. et al., 2021]. Для выполнения этого анализа использованы базы 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/>). Критерии включения для поиска в систематический обзор: сравнительный фармакоэкономический анализ лечения «с генетическим тестированием» и традиционным вариантом слепого назначения антиагрегантов; 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. В обзор были включены только публикации с удовлетворительным или хорошим качеством описанной методологии.

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 из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) (АТХ код B01AC). Для оценки широты диапазона стоимостей и уровня конкуренции для каждого МНН был рассчитан процентный показатель ликвидности цен по следующей формуле [Кухтенко А.С. и соавторы, 2017; Sarangi S.C. et al., 2018]:

$$C_{liq} = \frac{P_{i\ max} - P_{i\ min}}{P_{i\ min}} \times 100\%$$

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

Следующим этапом 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 [Nemchenko A. et al., 2019]:

$$C_{a.s} = \frac{P}{W_{a.w}},$$

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

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. 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 оценки структуры потребления и определения наиболее назначаемого антиагрегантного средства для ДАТ в АО, нами был проведен фармакоэпидемиологический анализ потребления, заключавшийся в изучении структуры потребления антиагрегантных средств на уровне аптечных учреждений и 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 2018-2022 гг. Анализ потребления антиагрегантных средств в ЛПУ (ФЦЦСХ, АМОКБ, ГКБ№3) города Астрахани по данным в сфере госзакупок.

На основании клинических рекомендации по лечению пациентов с ОКС 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 [Методология АТС/DDD – Рекомендации ВОЗ, URL: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit>].

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)

Для каждого антиагрегантного средства была определена величина DDD, которая бралась из официального ресурса ВОЗ (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 (DDDs/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.

В фармакогенетическое исследование вошли 99 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, которым потребовалось ЧКВ в условиях ФЦССХ г. Астрахани, жителей Астраханской области (первично и повторно в период 6 месяцев) в период с сентября 2019 г. по май 2021 г. Возраст больных в общей выборке составил $62,6 \pm 15,53$ лет. Среди них женщин 64 (64,65%), мужчин 35 (35,35%). Фармакогенетическое тестирование всех участников исследования по полиморфизму *rs4244285* гена *CYP2C19* выполнялось на базе Научно-исследовательского центра (НИЦ) ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 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). Детекция генотипов *CYP2C19* у пациентов с ОКС осуществлялась с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва). Полиморфизм гена *CYP2C19*2* определялся по идентификатору SNP *rs4244285*.

В работе использовались программы статистической обработки «STATISTICA Trial 13», «IBM SPSS Statistics 26.0 (США)», StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). 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 χ^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 $p < 0,05$. 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. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Фармакоэкономическая оценка имплементации ФГТ перед назначением АТ проводилась с применением методики моделирования для 6-ти вероятных стратегий лечения: фармакотерапия с ФГТ с выбором тикагрелора у медленных и промежуточных метаболизаторов («ФГТ-1»); фармакотерапия с ФГТ с выбором прасугрела 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»). Моделируемая гипотетическая когорта состояла из 600 пациентов в возрасте 60 ± 10 лет (как наиболее часто встречающаяся возрастная группа пациентов с ОКС по результатам наших исследований). С целью расчета затрат была построена модель «дерева решений». Для построения модели были использованы данные исследования по изучению частоты встречаемости полиморфизма гена *CYP2C19*2* в АО.

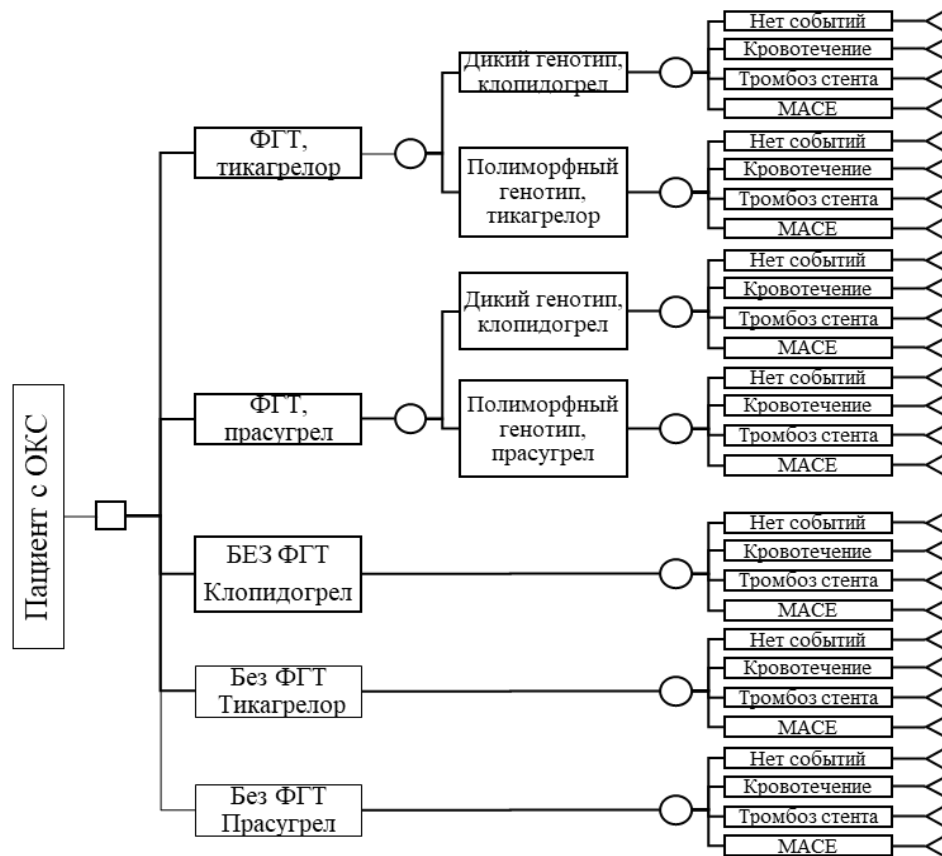


Рисунок 1 - Модель дерева решений, используемая в расчете затрат для анализа «затраты-полезность», «затраты-эффективность»

Для сравнения моделируемых стратегий лечения применялись виды фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» («cost-utility») и «затраты-эффективность» («cost-efficacy») с расчетом коэффициентов: затраты-полезность (CUA) и затраты-эффективность (CER) с помощью формул [Ягудина Р.И. и соавторы, 2012; Verbelen M. et al., 2017]:

$$CUA_i = \frac{Cost_i}{Ut_i},$$

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.

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

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 составляющих экономической эффективности и полезности (incremental cost-effectiveness ratio, ICER; incremental cost-utility ratio, ICUR) по формулам [Ягудина Р.И. и соавторы, 2012; Джалалов С.Ч. и соавторы, 2014]:

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

где ICER - инкрементный показатель экономической эффективности, $Cost_H$ -затраты на новую стратегию лечения, $Cost_C$ – затраты на стандартную стратегию, Ef_H – эффективность новой стратегии лечения, Ef_C - эффективность стандартной стратегии лечения. Полученные результаты инкрементного анализа были представлены в системе координат с целью оценки наиболее экономически выгодных стратегий.

В модели рассчитывались прямые затраты на медикаментозную терапию каждым из анализируемых ЛП, согласно рекомендациям Российского общества кардиологов. Стоимость для ЛП определялась с помощью открытых источников информации, таких как Аптека.ру, где была осуществлена выборка данных по АО. Пациентам из моделируемой 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 прасутрел, активность которых не зависела от активности фермента *CYP2C19*. У носителей «дикого» варианта гена с сохраненной функцией фермента *CYP2C19* применялся клопидогрел. В стратегиях «Клопидогрел-1», «Клопидогрел-2» была

использована фактическая частота развития тромбоза стента у пациентов с ОКС в Астраханском регионе, полученная в ходе одномоментного клинико-анамнестического анализа, которая составила 9,1%. Стоимость ЧКВ 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. 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 [Mega J.L. et al., 2009, Sorich M.J. et al., 2010].

В качестве полезности в моделируемых стратегиях лечения использована величина «года жизни с поправкой на качество» (QALY). В анализе использованы 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 [Kazi D.S. et al., 2014]. Построение модели и расчеты анализа в исследовании выполнялись в соответствии с общепринятой методологией [Song Y.Y. et al., 2015] с применением пакета программ Microsoft Excel и приказом МЗ РФ №163 от 27.05.2002 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Был проведен двухфакторный анализ чувствительности полученных результатов с шагом 50% показателей стоимости ФГТ, а также количества медленных и промежуточных метаболитов.

С целью оценки внедрения ФГТ на уровне регионального учреждения здравоохранения (ФЦССХ г. Астрахани) была проведена фармакоэкономическая оценка ДАТ с применением ФГТ и без него. Временной горизонт модели составил один год. Стратегии сравнивались с использованием сравнительного подхода анализа «влияния на бюджет» (BIA) по формуле [Ягудина Р.И. и соавторы, 2011]:

$$BIA = Efec(1) - Efec(2),$$

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 метаболитов, а также проведение ФГТ всем пациентам. В стратегии без ФГТ рассчитывали стоимость медикаментозного лечения и дополнительные затраты на повторное ЧКВ или замену ЛП. Себестоимость одного ФГТ, заложенного 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 [Петрова О.В. и соавторы, 2021],

данное число было использовано для расчета затрат в анализе. Стоимость повторного ЧКВ определена по тарифам на виды ВМП, которые включены в базовую программу обязательного медицинского страхования по Астраханской области, и в 2021 году составила 163507 рублей за одну установку стента.

Результаты работы и их обсуждение

В соответствии с критериями включения и исключения в обзор было включено 17 исследований, проведенных в различных странах мира, большая часть из которых (58,8%) продемонстрировала явную экономическую эффективность стратегий лечения пациентов с ОКС после ЧКВ с предварительным проведением ФГТ по сравнению с традиционным назначением АТ. Результаты четырех исследований (23,5%) свидетельствовали о доминирующем статусе стратегии лечения с проведением ФГТ, тогда как в трех публикациях авторы заявляли о нецелесообразности проведения предварительного ФГТ.

По информации из ГРЛС наибольшим количеством воспроизведенных и взаимозаменяемых ЛП обладает клопидогрел (таблица 1) 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 1 - 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	
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

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%. По совокупной оценке ценовых показателей было установлено, что в РФ клопидогрел является более доступным в ценовой политике антиагрегантом.

Представленные в таблице 2 и на рисунке 2 структуры потребления в денежной и натуральной величинах свидетельствуют об общей тенденции снижения потребления антиагрегантных препаратов за пятилетний период в АО. 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 2 – 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 В, видно, что самым высоким уровнем потребления обладает воспроизведенный ЛП клопидогрела отечественного производства – «Клопидогрел-СЗ», за которым следует референтный ЛП – «Плавикс®» и все остальные.

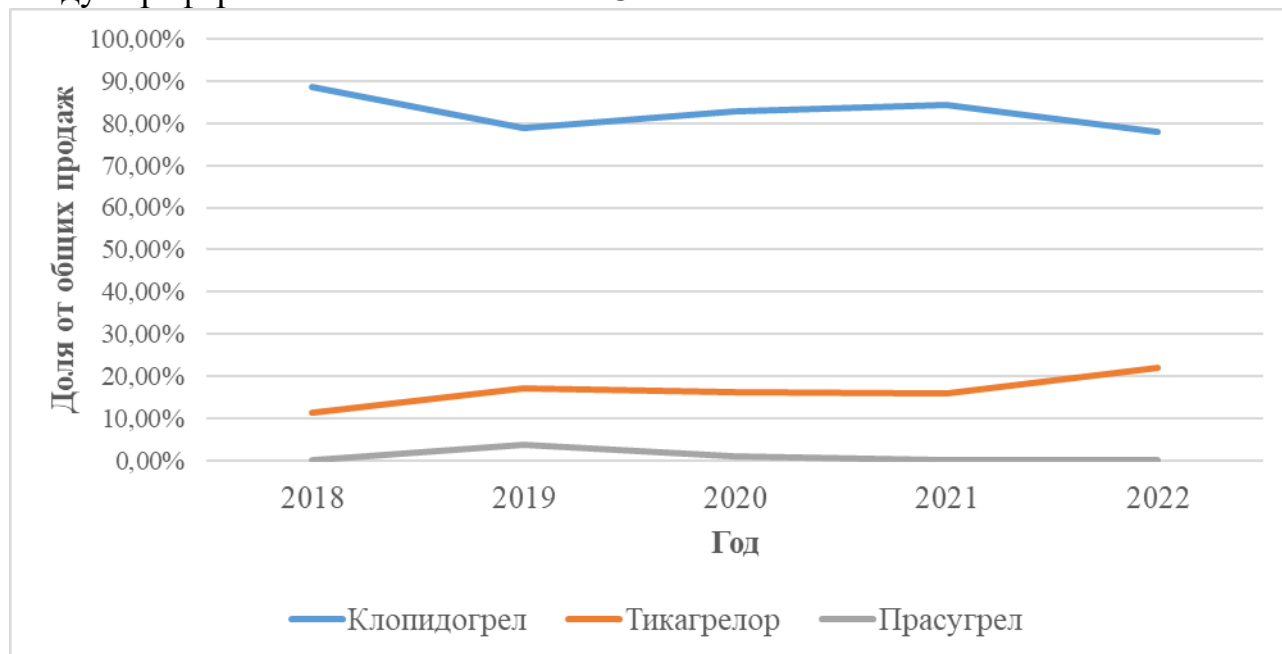


Рисунок 2 – Динамика долей потребления каждого антиагрегантного ЛС в % от общих продаж за период 2018-2022 г.

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.

По анализу потребления 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). Наиболее часто используемым антиагрегантным препаратом в рамках исследуемых ЛПУ являлся клопидогрел 75 мг в форме таб.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.

На основе проведенного ABC-анализа выявлено, 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.

По результатам анализа историй болезней 99 пациентов, получавших ВМП по поводу ОКС оказалось, наиболее часто назначаемым антиагрегантным препаратом в составе ДАТ был клопидогрел (62,6%), который применялся у 62 пациентов, в то время как тикагрелор изначально использовался у 37 (37,4%) пациентов. Ни одному из пациентов не был назначен прасугрел. Частота генотипов гена *CYP2C19*2* соответствовала уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=3,82$; $p=0,0506$). По результатам ФГТ дикий генотип *GG* гена *CYP2C19* выявлен у 43 пациентов (72,8%), промежуточный генотип *GA* (IM) у 14 (23,72%), полиморфный медленный генотип *AA* (PM) у 2 больных (3,38%).

На основе результатов анализа по выявлению ассоциативных связей между полиморфным маркером и клинико-лабораторными показателями пациентов с ОКС было выявлено, что носительство полиморфных генотипов гена *CYP2C19*2*, ассоциированных со сниженной активностью фермента, статистически значимо повышает риск образования критического стеноза стента, что подтверждается достоверно значимо более высокими показателями АЧТВ ($p=0,0145$) и протромбинового времени ($p=0,011$).

По результатам фармакоэкономического анализа (таблицы 3, 4) 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 метаболизаторов гена *CYP2C19*2* 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.).

Таблица 3 - 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	-

рел-2»						
«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

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».

Таблица 4 - 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

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. При расчете на реальную частоту развития тромбозов и рестенозов стента – 9,1%, экономия составит 14,38 млн. рублей в год. Является целесообразным проведение дальнейших фармакоэкономических исследований по внедрению ФГТ с целью предоставления актуальных данных структурам здравоохранения в сфере принятия решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненной работы

Из 17 исследований, включенных в систематический обзор большая, часть (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.

По результатам экономического анализа доступности антиагрегантных лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, было установлено, что клопидогрел является более доступным в ценовой политике антиагрегантом.

По результатам анализа структуры потребления антиагрегантных средств на уровне аптечных учреждений АО и ЛПУ города Астрахани, в структуре потребления антиагрегантов преобладали воспроизведенные препараты клопидогрела – «Клопидогрел-СЗ» (для аптечных учреждений) и «Зилт®» (в рамках ЛПУ).

Распространенность «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C19* (*rs4244285*) в Астраханской группе пациентов с ОКС составила 27,1%. Установлено, что у пациентов с ОКС, критический стеноз стента статистически значимо чаще, регистрировался у носителей медленной аллели гена *CYP2C19*, чем в группе пациентов с сохраненной скоростью образования активного метаболита клопидогрела.

Результаты фармакоэкономического анализа показали экономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования перед назначением антиагрегантного лекарственного средства у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ в Астраханской области. Наиболее экономически выгодной оказалась стратегия проведения ФГТ всем пациентам с выбором тикагрелора/прасугрела у медленных метаболитаторов.

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективами дальнейшей разработки темы являются исследования, связанные с изучением носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (в том числе в зависимости от этнической принадлежности) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих АТ, а также применение полученных результатов в разработке прогностических алгоритмов.

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 Астраханской области 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 медленных аллелей 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%) ($p_3 = 0,0064$).

5. Определено, что предварительное проведение фармакогенетического тестирования всем пациентам с ОКС, и применение прасугрела/тикагрелора в группах медленных метаболитаторов *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.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Перспективы и преимущества фармакогенетических исследований в астраханском регионе / Б. И. Кантемирова, Е. А. Орлова, **М. А. Абдуллаев**, Н. А. Степанова // Материалы конференции «Актуальные вопросы современной медицины материалы 4ой международной практической конференции прикаспийских государств. ББК 54.1 А 43. – 2019. – С. 170-172.
2. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах / Б. И. Кантемирова, Е. А. Орлова, **М. А. Абдуллаев** [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 392-404.
3. Абдуллаев, М. А. Случай полиморфного носительства гена CYP2C19 у пациента с острым коронарным синдромом / М. А. Абдуллаев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 20-21.
4. Factors influencing the effectiveness of antiplatelet therapy / В. Kantemirova, А. Zhidovinov, **M. Abdullaev** [et al.] // Archiv euromedica. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 19-25.
5. Анализ доступности пероральных антиагрегантов, зарегистрированных в российской федерации / **М. А. Абдуллаев**, Е. А. Орлова, Б. И. Кантемирова, А. И. Гречухин // Современная организация лекарственного обеспечения Учредители: Московское фармацевтическое общество. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 32-45.
6. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ / **М. А. Абдуллаев**, Б. И. Кантемирова, Е. А. Орлова, Е. Н. Чернышева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 6-2 (120). – С. 156-159.
7. Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом / Б. И. Кантемирова, Е. Н. Чернышева, **М. А. Абдуллаев** [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 5. – С. 737-743.
8. Абдуллаев, М. А. Фармакоэкономический анализ персонализированной антиагрегантной терапии пациентов с острым коронарным синдромом / **М. А. Абдуллаев**, Б. И. Кантемирова, Е. Н. Чернышева // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. – № 1. – С. 51-56.
9. Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапии / **М. А. Абдуллаев**, Б. И. Кантемирова, Е. Н. Чернышева, А. Н. Романова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 17-26.
10. Кантемирова, Б. И. Изучение влияния носительства полиморфизма генов CYP2C9 и CYP4F2 на частоту развития рестенозов и ретромбозов стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства / Б. И. Кантемирова, **М. А. Абдуллаев**, А. Н.

Романова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 134, № 8.

11. Кантемирова, Б. И. Влияние носительства полиморфизма гена CYP2C19 на клинико-лабораторные показатели пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства / Б. И. Кантемирова, М. А. Абдуллаев, А. Н. Романова // International Journal of Medicine and Psychology. – 2023. – Т. 6, № 5. – С. 38-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СРПС - Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики
FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
IM – промежуточные метаболиты
PM – медленные метаболиты
АСК – ацетилсалициловая кислота
ВОРТ - высокая остаточная реактивность тромбоцитов
ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ЛП - лекарственный препарат
НПР - нежелательные побочные реакции
ОКС – острый коронарный синдром
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно сосудистые заболевания
ФГТ – фармакогенетическое тестирование
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство