

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич

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

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата биологических наук

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Сычев Дмитрий Алексеевич

Научный консультант:
д.б.н., доцент
Гришина Елена Анатольевна

Москва, 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий.....	13
1.2. Прямые оральные антикоагулянты	15
1.2.1 Ингибиторы фактора Ха	16
1.2.2. Ингибитор Па фактора: дабигатрана этексилат	20
1.3. Сравнительная характеристика профиля безопасности ПОАК	25
1.4. Вариация концентраций препаратов группы ПОАК	27
1.5. Фармакогенетические маркёры прямых оральных антикоагулянтов	30
1.5.1. Фармакогенетические маркёры ингибиторов Ха.....	30
1.5.2. Фармакогенетические маркёры ингибитора тромбина - дабигатрана	34
1.6. Этнофармакология и экономические аспекты внедрения ФГТ	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Мета-анализ влияния носительства полиморфизма rs2244613 на риск развития геморрагических событий и концентрацию дабигатрана	47
2.2. Общая характеристика участников, включенных в популяционную часть исследования	48
2.3. Оценка фармакоэкономических результатов терапии дабигатрана этексилатом при наличии и отсутствии генетического тестирования по rs2244613.....	55
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1. Результаты мета-анализа	65
3.2. Результаты популяционного исследования распространённости полиморфизма rs2244613 среди этнических групп, проживающих в различных регионах Российской Федерации.....	71
3.3. Результаты клинико-экономического анализа модели назначения дабигатрана с предварительным генетическим тестированием и без него.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
ПРИЛОЖЕНИЯ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой формой аритмии сердца, которой на 2010 год были поражены более 33,5 млн человек в мире [43]. ФП ассоциируется с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни и увеличением частоты госпитализаций. Неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз, риск развития хронической сердечной недостаточности – в 3 раза [91]. Наиболее опасными осложнениями являются возникновение инсульта и повышенный риск развития других тромбоэмболических событий, вплоть до летального исхода [17, 85]. Частота инсультов, обусловленных ФП, увеличивается с возрастом: от 1,5% в возрасте 50-59 лет до 23,5% - в 80-89 лет [82].

Известно, что терапия антагонистами витамина К (АВК) обеспечивает стабильную профилактику тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП: скорректированная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [38, 91]. Несмотря на доказанную эффективность АВК, многие врачи неохотно назначают терапию варфарином из-за боязни развития осложнений в виде кровотечений, необходимости постоянного контроля МНО, время нахождения которого на уровне 2-3 должно составлять $\geq 70\%$ [38], что не достигается даже в крупных исследованиях. Успехи в области фармакогенетических исследований выявили ассоциацию вариабельности фармакологического эффекта варфарина с носительством аллельных вариантов генов CYP2C9 (*2/*3), CYP4F2 и VKORC1 [81, 143], что было доказано в дальнейшем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [54, 117]. Эти открытия были реализованы в виде алгоритмов по подбору первоначальной дозы варфарина. Вместе с тем, накопленные данные свидетельствуют, что алгоритмы дозирования варфарина могут терять оптимальные параметры при использовании в популяциях, отличных от популяции, в которой этот

алгоритм был разработан [133]. Подобные этнические различия объясняются вариабельностью частоты аллелей VKORC1 и CYP2C9 между различными этническими группами и носительством редких аллельных вариантов. Так, точность популярного международного онлайн-алгоритма Warfarindosing [175] недостаточна для адекватного подбора начальной дозы варфарина у пациентов из Турции, Бразилии или Китая [83, 115, 126].

В качестве альтернативы АВК для профилактики ТЭО при ФП служат препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): ингибитор Па фактора тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха фактора (ривороксабан, апиксабан, эдоксабан). В РКИ показано, что все ПОАК не уступают варфарину по эффективности и безопасности при профилактике инсульта и системных тромбоэмболий [20, 25, 30, 32, 33, 44, 45, 57, 59, 113, 127, 128, 129]. Главными же преимуществами ПОАК служат возможность использования в фиксированных дозах, отсутствие необходимости рутинного мониторинга МНО и меньшая частота межлекарственных взаимодействий, что выгодно отличает их от варфарина. Однако, несмотря на стабильный профиль фармакокинетики, у ПОАК сохраняется проблема высокой межиндивидуальной вариабельности концентраций в определённых популяциях [60, 65, 112, 121, 137, 146, 147, 153], что может быть ассоциировано с повышенным риском кровотечений или недостаточным уровнем антикоагулянтного эффекта. Пороговые значения концентраций, позволяющие точно прогнозировать избыточную или недостаточную антикоагуляцию, для ПОАК не установлены [41, 60]. Вопрос о связи концентрации препаратов данного класса с эффективностью и безопасностью пока остаётся открытым.

На протяжении последнего десятилетия ведутся активные исследования по определению генетических маркёров вариабельности фармакокинетических параметров ПОАК. Однако, к настоящему времени изучено лишь несколько пар генов, ассоциированных с изменением фармакокинетики ПОАК: гены гидролазы CES1 и белка-транспортёра ABCB1

для дабигатрана [46, 58, 111], ABCB1 для ривароксабана [58, 79, 142], ABCB1, ABCG2 и CYP3A4/5 для апиксабана [47, 89, 152], ABCB1 и SLCO1B1 для эдоксабана [154]. Вместе с тем, значимых результатов удалось достичь лишь для дабигатрана. Показано, что носительство полиморфизма *rs2244613* гена гидролазы CES1, участвующей в метаболизме пролекарства дабигатарана этексилата, статистически значимо ассоциировано со снижением концентрации активного дабигатрана, что опосредует снижение риска развития кровотечений на фоне его приёма [111]. Данный маркер является перспективным кандидатом для разработки алгоритмов по персонализации режима дозирования с использованием фармакогенетического тестирования при назначении дабигатрана.

Потенциальным применением генетической информации о пациенте является разработка мультигенных формуляров оценки риска применения того или иного препарата, их совместного приёма или изменения тактики дальнейшей терапии, что особенно актуально для антикоагулянтной терапии с помощью ПОАК в целом и фармакотерапии дабигатраном в частности. В условиях высокой генетической гетерогенности российской популяций и ограниченности финансовых ресурсов в рамках системы здравоохранения разработка таких алгоритмов требует более детального изучения этнических особенностей каждой из популяций с оценкой экономической целесообразности применения подобных формуляров.

Степень разработанности проблемы

Кровотечения и ТЭО остаются серьёзной нежелательной проблемой при использовании дабигатрана в клинической практике. Дабигатран имеет как и все ПОАК достаточно предсказуемую фармакокинетику, поэтому антикоагулянтный мониторинг не требуется. Однако, недавно опубликованные данные свидетельствуют о возможной значительной вариации равновесных концентраций дабигатрана между пациентами [65, 121,

153]. Терапевтический диапазон концентраций дабигатрана не установлен. Согласно РКИ RE-LY уровень равновесной концентрации дабигатрана коррелирует с риском ишемического инсульта и кровотечений, также на кинетику оказывают значительное влияние возраст, параметры функции почек и вес пациента [44]. Данные аспекты остаются лимитирующими факторами при выборе дозы дабигатрана. По решению врача сниженную дозу (110 мг) могут получать пациенты пожилого возраста (≥ 80 лет), пациенты с высоким риском кровотечений, с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 – 50 мл/мин) и пациенты, одновременно принимающих ингибиторы Р-гликопротеина [136]. Использование генетического маркера *rs2244613* в перспективе может служить ещё одним инструментом персонализации терапии дабигатраном. Вместе с тем, следует отметить, что результаты немногочисленных исследований данного полиморфизма остаются не в полной мере соответствующими выводам субисследования RE-LY [111].

С другой стороны, абсолютно большая часть РКИ и фармакогенетических исследований по дабигатрану проводилась среди популяций европейского происхождения и их потомков. Это ключевой момент, поскольку генетические факторы, определяющие эффективность и безопасность препарата, могут иметь совершенно иную частоту среди других популяций. На данный момент остаётся открытым вопрос о распространённости аллельного варианта *rs2244613* у этнических групп отличных от европейских популяций, что особенно актуально в виду высокого этнического разнообразия населения России, поскольку с точки зрения здравоохранения применяемые терапевтические стратегии должны быть адаптированы к каждой популяции.

Цель исследования

Оценка возможности персонализации режимов дозирования ингибитора Па фактора свертывания крови дабигатрана этексилата на основании фармакогенетического, этнического и клинико-экономического анализа.

Задачи исследования

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

Научная новизна результатов исследования

1. Проведён мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* на риск развития геморрагических осложнений и уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана.
2. Впервые выявлена частота носительства полиморфизма *rs2244613* среди добровольцев без тяжёлых сопутствующих заболеваний – представителей коренных этнических групп, проживающих в мульти-этнических регионах Северного Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока: русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев,

осетин, марийцев, чуваш, мордвы, бурят и нанайцев. Проведён сравнительный анализ между популяциями и с популяциями европейского происхождения из литературных источников.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Результаты исследования используются в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю клиническая фармакология, терапия, кардиология.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО для обучения

ординаторов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.03.06 «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

Теоретической базой служили фундаментальные труды отечественных и зарубежных учёных, посвящённые изучению фармакокинетических, фармакогенетических маркёров ассоциированных с клиническими эффектами и безопасностью ПОАК: ферменты биотрансформации – CYP3A4, CYP3A5, CES1; белки-транспортеры – ABCB1. Анализ литературы показал, что дабигатран остаётся единственным представителем ПОАК, в отношении которого проведён полногеномный (GWAS) анализ и выявлены фармакогенетические и фармакокинетические детерминанты безопасности. В связи с неоднозначностью и противоречивостью отдельных исследований, изучавших влияние генетических особенностей пациентов на фармакокинетику и безопасность антикоагулянтной терапии дабигатраном, нами был проведён мета-анализ подобных исследований. С другой стороны, показано, что роль генетических факторов может значительно варьироваться в различных этнических группах: к ним прежде всего относятся работы по этнофармакогенетике антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2), антиагрегантов – клопидогреля (CYP2C19). В

исследованиях было установлено неравномерное распределение генетических полиморфизмов в различных популяциях. Данные обстоятельства послужили теоретической предпосылкой к дальнейшему изучению распространённости подобных полиморфных маркёров среди отдельных этнических групп.

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

Объектами исследования этнической части диссертационного исследования являлись 1630 добровольцев без тяжелых сопутствующих заболеваний из числа представителей 12 этнических групп, проживающих на территории России; 2030 пациентов, принимавших дабигатран в различных дозировках, из 5 оригинальных исследований для включения в мета-анализ; в клиничко-экономической части - 200 моделируемых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (из общей популяции, популяции пациентов старше 80 лет и пациенты с умеренной почечной недостаточностью), разделённых на две когорты, для сравнения подходов к назначению дабигатрана с предварительным генетическим тестированием и без него.

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. Установлена высокая гетерогенность распределения аллельного варианта *rs2244613* гена *CES1*, ассоциированного со снижением геморрагических событий на фоне приёме дабигатрана этексилата, в этнических группах, проживающих на территории России, что

свидетельствует об актуальности учёта межэтнических различий по частоте носительства данного полиморфизма для решения вопроса о перспективности внедрения фармакогенетического тестирования по *rs2244613* для оптимизации фармакотерапии дабигатрана этексилатом.

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

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

Публикации

Опубликовано 6 печатных работ, из них 4 в научных изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных материалов диссертационных исследований, 2 статьи в международных рецензируемых зарубежных изданиях.

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

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включавшего 175 источников, из них 19 отечественных, 146 иностранных и 10 ссылок на электронные ресурсы, и приложения. Работа содержит 34 таблицы и 39 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий

Антикоагулянтная терапия является установленным стандартом предупреждения ТЭО у пациентов с ФП. Первой обнаруженной группой пероральных препаратов, влияющих на свёртывающуюся систему крови, АВК: варфарин, аценокумарол, фениндион. Данный класс препаратов остаётся краеугольным камнем антикоагулянтной терапии на протяжении последних 60 лет. Варфарин является наиболее распространённым пероральным антикоагулянтом из группы АВК и входит во все последние руководства по лечению пациентов с ФП [80, 85] и вторичной профилактике ТЭО при ФП [97]. Помимо этого, варфарин играет ключевую роль при лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при первичной и вторичной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [8].

Применение варфарина несёт определенные ограничения. Наличие множественных пищевых и лекарственных взаимодействий усложняют терапию с помощью АВК. Варфарин характеризуется узким терапевтическим диапазоном, что в зависимости от дозы способствует риску развития кровотечений или нарушению антикоагулянтного действия у значительного числа пациентов [52]. Также существует необходимость жёсткого контроля значений МНО (в диапазоне 2,0-3,0) для коррекции дозы и поддержания оптимального терапевтического диапазона у пациентов с ВТЭ и ФП [15, 52]. Несмотря на разработку и усовершенствование подходов по ведению пациентов на варфарине, результаты контролируемых исследований показывают, что время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в среднем составляет около 60% [31]. В российских условиях из пациентов, имеющих показания к приёму непрямых антикоагулянтов, в поликлинических условиях только 51% получают подобную терапию. При этом, лишь 8%

пациентов получают адекватную терапию с учётом поддержания МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0 [2].

Поддержание значений МНО в пределах желаемого диапазона представляет собой баланс между наименьшим риском тромбообразования и наименьшим риском чрезмерного кровотечения. Вариабельность доз варфарина и времени, необходимого для достижения оптимального МНО, определяется сочетанием клинических и неклинических факторов: сопутствующие заболевания и фармакотерапия, возраст, вес, индекс массы тела, пол, курение и употребление алкоголя. Не менее значительный вклад вносят генетические вариации генов CYP2C9, CYP4F2 и VKORC1 [52, 81].

Варфарин метаболизируется ферментом CYP2C9 печени. Полиморфизмы CYP2C9*2 (с.430C>T, *rs1799853*) и CYP2C9*3 (с.1075A>C, *rs1057910*) детерминируют снижение ферментативной активности цитохрома и повышение концентрации варфарина в плазме крови, что увеличивает риск кровотечений и гипокоагуляции и обуславливают необходимость коррекции дозировки препарата [52, 81]. Различные сочетания обоих аллелей обуславливают 10 кратную вариабельность концентрации варфарина, начиная от генотипа (CYP2C9*1/*1) с наивысшей ферментативной активностью, заканчивая наиболее тяжёлой формой (CYP2C9*3/*3) с 10% остаточной ферментативной активностью. Носительство CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется со снижением необходимой дозировки варфарина на 1 и 1,6 мг/день, соответственно [81, 131].

CYP4F2 окисляя инактивирует витамин K₁ и является ещё одним ферментов, определяющим вариабельность дозы варфарина. Полиморфизм CYP4F2*3 (с.1297G>A, *rs2108622*) снижает способность цитохрома метаболизировать витамин K₁. Гомозиготным носителям аллельного варианта CYP4F2*3 необходимо назначать более высокие дозы варфарина для достижения стабильного антикоагулянтного эффекта: в среднем данная дозировка на 1-2,5 мг/день выше по сравнению с неносителями [101, 143].

Другим ферментом, определяющим чувствительность к варфарину, является VKORC1. Полиморфный маркер VKORC1 (с.1639G>A, rs9923231) определяет снижение экспрессии данного фермента и ведёт к повышению чувствительности к варфарину [81, 143]. Наиболее опасным сочетанием является носительство генотипа гомозиготного по CYP2C9*3 (*3/*3) и гомозиготного по VKORC1 (AA), характеризующийся снижением требуемой дозы варфарина, повышенным риском избыточного антикоагулянтного эффекта и развития кровотечений при стандартной дозе 5 мг/сутки. Есть мнение, что в таком случае необходимо изменять тактику антикоагулянтной терапии и выбирать препараты из группы ПОАК [100].

Вышеперечисленные недостатки и ограничения терапии варфарином послужили поводом к поиску и разработке новых эффективных и безопасных антикоагулянтов, результатом чего было появление препаратов из группы ПОАК.

1.2. Прямые оральные антикоагулянты

К ПОАК относятся ингибиторы Ха фактора (ривороксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибитор Па (дабигатран) (Таблица 1). Основными преимуществами ПОАК в отличие от АВК являются отсутствие необходимости жёсткого контроля лабораторных показателей МНО, большого числа межлекарственных взаимодействий, соблюдения диеты, быстрое наступление эффекта, меньший период полувыведения. Но самым главным преимуществом является возможность использования препаратов в фиксированных дозах.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ПОАК

Параметр	Ривороксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Дабигатран
Мишень	Ха фактор	Ха фактор	Ха фактор	Па фактор (тромбин)
Пролекарство	нет	нет	нет	Дабигатрана этексилат
Биодоступность, %	66-100	87	62	3-7
T _{max} , ч	2-4	3-4	1-2	2-3

Кратность приёма	1 раз в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
T _{1/2} , ч	5-9	12	8-10	8 ч при однократном приёме и 12 - 17 ч при регулярном
Связывание с белками плазмы, %	90	50	55	35
Метаболизм	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2	CYP3A4, CYP3A5, CES1	CES1, CES2
Субстрат Р-гликопротеина	да	да	да	да
Выведение	66% почками (33% в неизменном виде)	27% почками, 56% через ЖКТ	35% почками	80% почками, 20% печенью
Взаимодействие	Ингибиторы и индукторы CYP3A4 и Р-гликопротеина	Ингибиторы и индукторы CYP3A4/5 и Р-гликопротеина	Ингибиторы и индукторы CYP3A4/5 и Р-гликопротеина	Ингибиторы и индукторы Р-гликопротеина
Зарегистрирован в РФ	да	да	нет	да

Примечание: пояснения к таблице приведены в тексте ниже.

1.2.1 Ингибиторы фактора Ха

1.2.1.1. Ривороксабан

Ривороксабан ингибирует Ха фактор, что позволяет блокировать внутренние и внешние пути каскада коагуляции крови [124]. Результаты РКИ ROCKET-AF показали, что ривороксабан не уступает варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП [113]. По результатам EINSTEIN-DVT ривороксабан показал не меньшую эффективность по сравнению со стандартной терапией, состоящей из эноксапарина с последующим применением АВК, для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов с острым ТГВ [25]. Во втором исследовании EINSTEIN-PE к показаниям было добавлена терапия острой ТЭЛА в сочетании с ТГВ или без него [33]. В ходе EINSTEIN-EXTENSION сравнение

с плацебо показало, что ривороксабан снижает частоту рецидивов ВТЭО на фоне долгосрочной терапии ТЭО [25, 122]. В 2017 году были опубликованы результаты исследования EINSTEIN-CHOICE, в котором ривороксабан показал большую эффективность и безопасность по сравнению с аспирином на фоне длительной терапии венозных тромбозов [158].

Ривороксабан представляет собой молекулу оксазолидинона обратимо связывающего Ха фактор. Препарат быстро абсорбируется, обладает высокой биодоступностью (66-100%), связывается с белками плазмы крови на 90%, период полувыведения ($T_{1/2}$) 5-9 часов, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 2-4 часа [88, 108, 148]. Ривороксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также является субстратом белков-переносчиков Р-гликопротеина и BCRP (breast cancer resistance protein) [6]. 2/3 ривороксабана, подвергнувшись метаболизму, выводится почками и через кишечник. Оставшаяся треть дозы выводится почками в неизменном виде посредством систем переносчиков Р-гликопротеина/BCRP. По этой причине концентрация препарата в плазме крови (AUC) может значительно повышаться у пациентов с почечной или печёночной недостаточностью и у пациентов старше 75 лет [6, 88, 108, 148, 150]. Межлекарственные взаимодействия ривороксабана опосредуются ферментами системы цитохромов CYP450 и Р-гликопротеином [88, 148, 150]. Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 и Р-гликопротеина, таких как кетоконазол, интраконазол, ритонавир приводят к повышению AUC, C_{max} ривороксабана, что повышает риск развития кровотечений [88, 107, 108]. Умеренные ингибиторы (эритромицин, кларитромицин, флуконазол) не вызывают столь сильных изменений уровня концентрации ривороксабана и могут применяться совместно. С другой стороны, следует избегать совместного назначения ривороксабана с индукторами CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал), так как они снижают эффект препарата [88, 107, 108].

1.2.1.2. Апиксабан

Другим представителем ингибиторов Ха фактора является апиксабан. Так же как и ривороксабан, апиксабан связывает как свободный, так и связанный Ха фактор, предотвращая образование тромбов, не влияя на другие факторы каскада коагуляции [37, 157].

По результатам исследования ARISTOTLE апиксабан был одобрен в качестве препарата для предотвращения инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП. Было показано, что в сравнении со стандартной терапией варфарином апиксабан на 21% снижал частоту инсультов и системных эмболий, в том числе геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений. По частоте ишемического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений апиксабан был сравним с варфарином. В отношении безопасности общая смертность была ниже на 11%, а по частоте больших кровотечений - на 31%, по сравнению с варфарином [59].

Для оценки эффективности и безопасности апиксабана для лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА было проведено РКИ AMPLIFY. Апиксабан не уступал по эффективности стандартной терапией эноксапарином с последующим переходом на варфарин (частота ВТЭО: 2,3% случаев против 2,7% случаев), тогда как профиль безопасности был достоверно выше (частота больших кровотечений: 0,6% случаев против 1,8% случаев) [20].

В трёх исследованиях ADVANCE-1, ADVANCE-2 и ADVANCE-3 была изучена эффективность и безопасность апиксабана при профилактике ВТЭО у пациентов, перенёсших ортопедические операции. В ADVANCE-1 апиксабан превосходил эноксапарин по предотвращению ВТЭО у пациентов после замены тазобедренного сустава: 1,4% случаев против 3,9% случаев. Частота кровотечений в обеих группах была сопоставимой [94]. В ADVANCE-2 у пациентов после замены коленного сустава в группе апиксабан наблюдались более низкие частоты больших и клинически значимых малых кровотечений, а также были ниже значения частоты ТГВ и ТЭЛА по сравнению со стандартной терапией [95].

Биодоступность апиксабана в отличие от ривороксабана ниже и составляет 50% для дозировки 10 мг. $T_{\max}$ составляет 3-4 часа, тогда как $T_{1/2}$ – 12 часов. Апиксабан на 87% связывается с белками плазмы. Почечный клиренс апиксабана составляет около 27% от общего, большая же часть (56%) выводится через ЖКТ [7, 119].

Апиксабан метаболизируется преимущественно в печени с участием CYP3A4/5, небольшой вклад также вносят CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [22]. Сильные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал могут снизить плазменный уровень и эффективность препарата. И наоборот, сильные ингибиторы CYP3A4/5 и Р-гликопротеина такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир и кларитромицин могут привести к повышению концентрации и риска кровотечений [159].

1.2.1.3. Эдоксабан

Эдоксабан ещё один представитель ПОАК из группы ингибиторов Ха фактора. Эдоксабан в дозировке 30 и 60 мг одобрен в США и Японии для предотвращения инсульта и системных эмболий при ФП, для лечения ВТЭ. В Японии препарат также одобрен для профилактики ВТЭО после операций по замене тазобедренного и коленного суставов [22]. К настоящему моменту в Российской Федерации препарат эдоксабан пока не зарегистрирован.

Результаты РКИ ENGAGE AF-TIMI 48 эффективности и безопасности показали, что эдоксабан в обеих дозировках (30 и 60 мг) был не хуже варфарина в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП, риск больших кровотечений и смерти от сердечно-сосудистых событий был ниже в обеих дозировках [30, 57]. Исследование эффективности и безопасности эдоксабана для лечения ВТЭ у пациентов с ТГВ было проведено в РКИ Hokusai-VTE. По его результатам оказалось, что эдоксабан с предварительным применением гепарина у пациентов с ТГВ не уступал по эффективности стандартной терапии гепарин/варфарин, и превосходил его по

безопасности (риск кровотечений ниже) [30, 32]. По результатам РКИ STARS E-3, STARS J-4 и STARS J-5 эдоксабан оказался лучше эноксапарина в профилактике ВТЭ у пациентов после операций по эндопротезированию суставов и, в то же время, был сравним по риску кровотечений [161].

Биодоступность эдоксбана составляет 62%, $T_{\max} = 1-2$ часа, $T_{1/2} - 8-10$ часов, 35% препарата выводится почками. Преимуществом эдоксбана по сравнению с АВК и другими ингибиторами Ха фактора является относительно низкий уровень связывания с белками плазмы – 55% [30]. Прием пищи, возраст, пол и этническая принадлежность не влияют на фармакологический профиль эдоксбана.

Эдоксабан метаболизируется в печени под действием ферментов CYP450 (главным образом, CYP3A4/5) и CES1, в то время как, интерстициальный транспорт обеспечивается Р-гликопротеином [30]. Хотя прием эдоксбана сопровождается значительно меньшим числом межлекарственных взаимодействий, чем у других ингибиторов Ха-фактора, для препарата выявлены те же тенденции по отношению к ингибиторам и индукторам CYP3A4/5 и Р-гликопротеина [104].

1.2.2. Ингибитор Па фактора: дабигатрана этексилат

Дабигатрана - прямой оральный антикоагулянт, относящийся к группе ингибиторов Па фактора – тромбина. Тромбин является центральным звеном в каскаде гемостаза: он активирует факторы V, VIII, XI, катализирует превращение фибриногена в фибрин и активирует тромбоциты [53, 55].

Дабигатран применяется для профилактики ТЭО у пациентов с ФП [44, 45]. В 2014 году показания были расширены и включены профилактика ТГВ и ТЭЛА у пациентов после операций по эндопротезированию тазобедренного сустава [40, 130].

Исследования эффективности и безопасности дабигатрана были проведены в ходе международных многоцентровых РКИ RE-COVER, RE-

COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE, RE-LY и RELY-ABLE [44, 45, 127, 128, 129]. Основные характеристики исследований перечислены в таблице 2.

В исследовании RE-COVER [128] была изучена эффективность применения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином у больных с острым ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА. Частота повторных ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила в группе дабигатрана 2,4% и 2,1% - в группе варфарина. Частота больших кровотечений у пациентов, принимавших дабигатран, была ниже и составила 1,6% против 1,9% в группе варфарина. Таким образом, в рамках 6-месячной терапии дабигатран не уступал по эффективности варфарину, также была отмечена тенденция к более низкому риску кровотечений в группе дабигатрана.

Во второй части исследований RE-COVER II [127] частота рецидивов ВТЭО составила 2,3% и 2,2% в группах дабигатрана и варфарина, соответственно. Частота больших кровотечений была низкой в обеих группах: 1,2% в группе дабигатрана и 1,2% - в группе варфарина. Результаты обоих исследований подтверждают, что дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки не уступает варфарину по эффективности и безопасности в отношении профилактики вторичных ВТЭО.

В исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE [129] проводилось сравнение дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) с варфарином и дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) с плацебо, соответственно. Изучалась возможность применения дабигатрана для длительной профилактики рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА. В RE-MEDY было показано, что частота рецидивов тромбозов составила 1,8% в группе дабигатрана и 1,3% в группе варфарина ($p=0,01$). Частота больших кровотечений оказалась выше в группе варфарина 1,8% против 0,9% в группе дабигатрана ($p=0,06$). В RE-SONATE ретромбоз выявлен у 0,4% участников, принимавших дабигатран, и 5,6% на плацебо ($p<0,001$). Таким образом, исследования показали, что дабигатран не менее эффективен в отношении продолжительной профилактики рецидивов ВТЭО и ассоциируется с

уменьшением риска больших или клинически значимых кровотечений по сравнению с варфарином.

Наиболее широкомасштабным исследованием эффективности и безопасности дабигатрана было RE-LY [44], в которое было включено 18113 пациентов. В данном исследовании изучалось применение дабигатрана для профилактики инсультов и системных ВТЭО у пациентов с неклапанной ФП. Дабигатран оказался первым оральным антикоагулянтом, для которого двойным слепым методом было проведено прямое сравнение двух дозировок: 150 или 110 мг 2 раза в сутки [18]. У пациентов с ФП, принимавших дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, частота инсульта и ВТЭО оказалась сопоставимой по сравнению с группой варфарина: 1,53%/год против 1,69%/год ($p=0,34$). Тогда как, приём дозировки 150 мг 2 раза в сутки сопровождался достоверным снижением риска инсульта и ВТЭО: 1,11%/год против 1,69%/год ($p<0,001$). С другой стороны, при применении более высокой дозы дабигатрана общая частота больших кровотечений достоверно не отличалась от отмеченной в группе варфарина: 3,11%/год против 3,36%/год ($p=0,31$). При использовании дозировки дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки при сопоставимой с варфарином эффективности риск больших кровотечений оказался ниже: 2,71%/год против 3,36%/год ($p=0,003$).

Результаты дополнительного исследования RELY-ABLE [45] соответствуют результатам RE-LY. Обобщая, можно заключить, более высокая доза дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) превосходила варфарин по эффективности, не имея при этом, преимуществ по безопасности. Тогда как, более низкая доза (110 мг 2 раза в сутки) при аналогичной с варфарином эффективности является более безопасной.

Таблица 2. РКИ эффективности и безопасности дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином и плацебо.

РКИ	Показание	Продолжительность	Количество участников	Режим дозирования	Эффективность	Безопасность	Сравнение эффективности и безопасности	Примечания
RE-COVER [128]	Острый ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА	Лечение – 6 месяцев Наблюдение – 6 месяцев	N _{ДЭ} = 1273 N _{Варфарин} = 1266	ДЭ = 150 мг 2 раза/сутки Варфарин = МНО в диапазоне 2-3	<u>Частота повторных ВТЭО и связанных с ними летальных исходов:</u> ДЭ = 2,4% (30/1274) Варфарин = 2,1% (27/1265) (ОР 1,10; 95% ДИ, 0,65–1,84)	<u>Большие кровотечения:</u> ДЭ = 1,6% (20/1274) Варфарин = 1,9 % (24/1265) (ОР 0,82; 95% ДИ, 0,45–1,48) <u>Большие и клинически значимые малые кровотечения:</u> ДЭ = 5,6% (71/1274) Варфарин = 8,8 % (111/1265) (ОР 0,63; 95 % ДИ, 0,47–0,84; p=0,002) <u>Любые кровотечения:</u> ДЭ = 16,1% (205/1274) Варфарин = 21,9% (277/1265) (ОР 0,71; 95 % ДИ, 0,59–0,85)	ДЭ не уступает варфарину по эффективности и безопасности	В группе ДЭ обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочнокишечных кровотечений.
RE-COVER II [127]	Острый ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА	Лечение – 6 месяцев Наблюдение – 6 месяцев	N _{ДЭ} = 1280 N _{Варфарин} = 1288	ДЭ = 150 мг 2 раза/сутки Варфарин = МНО в диапазоне 2-3	<u>Частота повторных ВТЭО и связанных с ними летальных исходов:</u> ДЭ = 2,3% (30/1280) Варфарин = 2,2% (28/1288) (ОР 1,08; 95 % ДИ, 0,64–1,80; p<0,001)	<u>Большие кровотечения:</u> ДЭ = 1,2% (15/1280) Варфарин = 1,7% (22/1288) (ОР 0,69; 95 % ДИ, 0,36–1,32) <u>Любые кровотечения:</u> ДЭ = 15,6% (200/1288) Варфарин = 21,9% (285/1288) (ОР 0,67; 95 % ДИ, 0,56–0,81)	ДЭ не уступает варфарину по эффективности; ДЭ обладает большей безопасностью.	Частота ОКС в группе ДЭ выше, чем в группе пациентов, принимавших варфарин,
RE-MEDY [129]	Вторичная длительная профилактика ВТЭО	Лечение – 18 месяцев Наблюдение – 36 месяцев	N _{ДЭ} = 1430 N _{Варфарин} = 1426	ДЭ = 150 мг 2 раза/сутки Варфарин = МНО в диапазоне 2-3	<u>Частота повторных тромбозов и связанных с этим летальных исходов:</u> ДЭ = 1,8% (26/1430) Варфарин = 1,3% (18/1426) (ОР 1,44; 95 % ДИ, 0,78–2,64; p=0,01)	<u>Большие кровотечения:</u> ДЭ = 0,9% (13/1430) Варфарин = 1,8% (25/1426) (ОР 0,52; 95% ДИ, 0,27–1,02; p=0,06) <u>Большие или клинически значимые малые кровотечения:</u> ДЭ = 5,6% (80/1430) Варфарин = 10,2% (145/1426)	ДЭ не уступает варфарину по эффективности; ДЭ ассоциируется с уменьшением риска больших или клинически значимых кровотечений в сравнении с варфарином.	Частота возникновения ОКС: ДЭ = 0,9% (13/1430) Варфарин = 0,2% (3/1426) (p=0,02)

						(ОР 0,54; 95% ДИ, 0,41–0,71; p<0,001)		
RE-SONATE [129]	Вторичная длительная профилактика ВТЭО	Лечение – 18 месяцев Наблюдение – 36 месяцев	N _{ДЭ} = 681 N _{Плацебо} = 662	ДЭ = 150 мг 2 раза/сутки Плацебо = 2 раза/сутки	Частота повторных тромбозов и связанных с этим летальных исходов: ДЭ = 0,4% (3/681) Плацебо = 5,6% (37/662) (ОР 0,08; 95% ДИ, 0,02–0,25; p<0,001)	Большие кровотечения: ДЭ = 0,3% (2/684) Плацебо = 0% (0/659) Большие или клинически значимые малые кровотечения: ДЭ = 5,3% (36/684) Плацебо = 1,8% (12/659) (ОР 2,92; 95 % ДИ, 1,52–5,60; p=0,001) Любые кровотечения: ДЭ = 10,5% (72/684) Плацебо = 5,9% (39/659) (ОР 1,82; 95 % ДИ, 1,23–2,68; p=0,003)	ДЭ имеет большую эффективность, но меньшую безопасность, по сравнению с плацебо.	Частота возникновения ОКС: ДЭ = 0,1% (1/684) Плацебо = 0,2% (1/659)
RE-LY [44]	Профилактика инсульта и системных ВТЭО у пациентов с постоянной формой ФП и наличием одного фактора риска сосудистых осложнений	Лечение – 24 месяца (медиана) Наблюдение – 36 месяцев	N _{ДЭ-110} = 6025 N _{ДЭ-150} = 6076 N _{Варфарин} = 6022 (ДЭ ₁₁₀ vs Варфарин; ДЭ ₁₅₀ vs Варфарин; ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀)	ДЭ ₁₁₀ = 110 мг 2 раза/сутки ДЭ ₁₅₀ = 150 мг 2 раза/сутки Варфарин = МНО в диапазоне 2-3	Частота инсультов и системных ВТЭО: ДЭ ₁₁₀ = 1,53%/год (ОР 0,91; 95% ДИ, 0,74–1,11; p=0,34) ДЭ ₁₅₀ = 1,11%/год (ОР 0,66; 95% ДИ, 0,53–0,82; p<0,001) Варфарин = 1,69%/год ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀ (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,58–0,91; p=0,005)	Частота больших кровотечений: ДЭ ₁₁₀ = 2,71%/год (ОР 0,8; 95% ДИ, 0,69–0,93; p=0,003) ДЭ ₁₅₀ = 3,11%/год (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,81–1,07; p=0,31) Варфарин = 3,36%/год ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀ (1,16; 95% ДИ, 1,00–1,34; p=0,052)	ДЭ ₁₅₀ более эффективен, ДЭ ₁₁₀ не уступает по эффективности варфарину. Обе дозы дабигатрана снижали риск геморрагического инсульта.	В группе ДЭ частота желудочно-кишечных кровотечений была выше: ДЭ ₁₁₀ = 1,12%/год (ОР 1,1; 95% ДИ, 0,86–1,41; p=0,43) ДЭ ₁₅₀ = 1,51%/год (ОР 1,5; 95% ДИ, 1,19–1,81; p<0,001) Варфарин = 1,02%/год ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀ (1,36; 95% ДИ, 1,09–1,7; p=0,007)
RELY-ABLE [45]	Продолжение RE-LY: участвовали пациенты, принимавшие ДЭ в RE-LY, приём ДЭ продолжался еще в среднем 2,3 года.	Лечение – дополнительно 2,3 года Наблюдение – на всем протяжении лечения	N _{ДЭ-110} = 2914 N _{ДЭ-150} = 2973	ДЭ ₁₁₀ = 110 мг 2 раза/сутки ДЭ ₁₅₀ = 150 мг 2 раза/сутки	Частота инсультов и системных ВТЭО: ДЭ ₁₁₀ = 1,60%/год ДЭ ₁₅₀ = 1,46%/год ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀ (ОР 0,91; 95% ДИ, 0,69–1,20)	Частота больших кровотечений: ДЭ ₁₁₀ = 2,76%/год ДЭ ₁₅₀ = 3,74%/год ДЭ ₁₅₀ vs ДЭ ₁₁₀ (ОР 1,26; 95% ДИ, 1,04–1,53)	Результаты сопоставимы с результатами RE-LY. ДЭ ₁₅₀ более эффективен, ДЭ ₁₁₀ более безопасен относительно частоты развития больших кровотечений.	

Молекула дабигатрана является полярной, поэтому для увеличения биодоступности (3-7%) при оральном приёме его используют в виде пролекарства – дабигатрана этексилата (ДЭ) [28, 135]. ДЭ, поступая в организм, гидролизуется *in vivo* под действием корбоксилэстераз 1 и 2 (CES1, CES2) и превращается в активный дабигатран. Ферменты системы цитохромов P450 (CYP450) печени не участвует в метаболизме и активации ДЭ [28]. Из этого следует, что взаимодействие ДЭ с препаратами, метаболизируемые CYP, должно быть минимальным [68]. Максимальная концентрация (C_{max}) активной формы ДЭ достигается (T_{max}) через 2-3 часа, $T_{1/2}$ составляет 8 часов при однократном приёме и 12 – 17 часов при регулярном. С белками плазмы крови связывается 35% препарата. Приём пищи практически не влияет на действие препарата [28, 135]. ДЭ является субстратом Р-гликопротеина. По этой причине следует исключать совместный приём ДЭ с индукторами (рифампицин, рифампин, карбамазепин) и ингибиторами Р-гликопротеина (миодарон, верапамил, хинидин, кларитромицин) во избежание снижения или повышения концентрации препарата в крови, соответственно [5, 64, 159]. Примерно 80% дабигатрана выводится почками в неизменном виде, остальные 20% печенью с желчью [5, 28]. Так как большая часть дабигатрана выводится почками, $T_{1/2}$ и концентрация препарата в крови сильно зависят от функциональной активности почек и клиренса креатинина [55, 87]. Помимо этого, Reilly и соавторы [121] сообщали, что плазменная концентрация дабигатрана также зависит от возраста, веса и пола пациента.

1.3. Сравнительная характеристика профиля безопасности ПОАК

ПОАК обладают сопоставимой, и в некоторых случаях, большей эффективностью и безопасностью, по сравнению с традиционной терапией варфарином. Общим и значимым преимуществом всех препаратов ПОАК над варфарином является их превосходство по снижению риска геморрагических инсультов. Но антикоагулянтная терапия представляет собой баланс между

эффективностью и безопасностью, поэтому подход к выбору ПОАК должен основываться на комплексном анализе индивидуального профиля пациента и особенностей конкретного препарата [1, 4, 12]. Значимую роль при этом выборе может играть и учёт профиля безопасности, так как, кровотечения остаются наиболее частным побочным эффектом всех ПОАК.

В систематическом обзоре Chai-Adisaksopha C. и соавторов был проведён мета-анализ 12 ключевых РКИ ПОАК, включавших 102,607 пациентов, для сравнения последствий геморрагических осложнений на фоне приёма ПОАК или варфарина у пациентов с ФП и ВТЭ (7 РКИ по ВТЭ, 5 РКИ по ФП). Было установлено, что частота внутричерепных кровотечений, наиболее опасных геморрагических осложнений, снижается более чем на 50% на фоне ПОАК по сравнению с варфарином [39]. Антикоагулянтная терапия на основе ПОАК ассоциируется с меньшим риском больших кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,62-0,85), клинически значимых малых кровотечений (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68 - 0,90), смертельных кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43 - 0,64) и снижением частоты любых кровотечений в целом (ОР 0,76; 95% ДИ 0,71 - 0,82). В других работах [73, 123] подчёркивается повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений на фоне приёма ПОАК в сравнении с варфарином, однако, Chai-Adisaksopha C. и соавторы не обнаружили подобных тенденций (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88 - 1,34) [39].

РКИ ограничены строгими критериями включения/исключения и результаты требуют «валидации» в пострегистрационных исследованиях в условиях «реальной клинической практики». Так, ретроспективный анализ датских баз данных по регистрации нежелательных лекарственных реакций (НЛР) показал, что из 61,678 пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты (57% варфарин, 21% дабигатран, 12% ривороксабан, 10% апиксабан), наиболее низкие риски развития больших кровотечений были у пациентов на апиксабане (ОР 0,61; 95% ДИ 0,49-0,75) и дабигатране (ОР 0,58; 95% ДИ 0,47-0,71), ривороксабан был сопоставим по сравнению с варфарином (ОР 1,06; 95% ДИ 0,91-1,23). Риски внутричерепных кровотечений были наименьшими

при терапии дабигатраном (ОР 0,40; 95% ДИ 0,25-0,65) и ривороксабаном (ОР 0,56; 95% ДИ 0,34-0,90), апиксабан не уступал по этому показателю варфарину (ОР 0,72; 95% ДИ 0,42-1,24) [93].

Анализ данных норвежского регистра пациентов (Norwegian Patient Registry) и базы рецептов (Norwegian Prescription Database) сообщает, что из 32,675 пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты (35% варфарин, 24% дабигатран, 21% ривороксабан, 20% апиксабан), риск развития больших кровотечений был ниже у пациентов из групп апиксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,61-0,80) и дабигатрана (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66-0,84), а в группе ривороксабана сопоставим с варфарином (ОР 1,05; 95% ДИ 0,94-1,17). Частота ЖКТ кровотечений была выше в группах дабигатрана (ОР 1,26; 95% ДИ 1,01-1,57) и ривороксабана (ОР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,69), и сопоставима в группе апиксабана (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59-1,02). Относительно внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином более низкая частота случаев отмечена в группах дабигатрана (ОР 0,46; 95% ДИ 0,30-0,70) и апиксабана (ОР 0,56; ДИ 0,36-0,86) [62]. Результаты этого исследования отражают те же тенденции, что и в датском [93] и других крупных РКИ [31, 67].

В рамках постмаркетинговых исследований в США Terper PG и соавторами были проанализированы данные сообщений о геморрагических осложнениях у 60,227 пациентов с ФП, принимавших апиксабана (8,785), дабигатран (20,963) и ривороксабан (30,529). По результатам данного исследования у пациентов, получавших ривороксабан, были обнаружены более высокие риски любых, клинически значимых малых и больших кровотечений по сравнению с группой апиксабана. Между пациентами, получавшими лечение дабигатраном и апиксабаном, существенных различий в рисках не наблюдалось [145].

1.4. Вариация концентраций препаратов группы ПОАК

Все препараты ПОАК назначаются в фиксированных дозировках без регулярного мониторинга антикоагуляционных свойств препарата:

стандартные дозы для пациентов без факторов риска кровотечений и скорректированные, более низкие, дозы для пациентов с пониженным клиренсом креатинина, пожилого возраста или другими факторами риска [85, 136]. Благодаря предсказуемому профилю фармакокинетики плазменные уровни ПОАК остаются достаточными стабильными в течение долгого времени. В то же время исследования сообщают о высокой межиндивидуальной вариабельности концентраций ПОАК в определённых исследуемых популяциях [60, 112, 121, 146, 147]. Подобная вариабельность концентраций может сопровождаться повышенным риском кровотечений. В научном обществе растёт понимание, что подбор оптимального режима дозирования ПОАК, а, следовательно, концентрации, может являться критическим у некоторых групп пациентов, например, с высоким риском кровотечений или свертывания крови [49, 144].

Gulilat M. и соавторы сравнили уровни концентраций ривороксабана и аликсабана у 243 пациентов с ФП с данными из РКИ. У 94 пациентов, принимавших ривороксабан, была выявлена 60-кратная вариация (5 - 95 перцентиль) концентрации при приёме дозировок 20 и 15 мг/сутки, у 11,7% пациентов уровень концентрации препарата превысил 95 перцентиль (363,9 нг/мл), установленный как *Stax* в рамках РКИ. Из 149 пациентов, принимавших аликсабан в дозировках 5 и 2,5 мг/сутки, у 16,1% уровень концентрации препарата выходил за рамки 5 - 95 перцентилей (, установленных в РКИ, была выявлена 50-кратная вариация [60].

В многоцентровом исследовании межиндивидуальной вариабельности концентраций ПОАК, в котором участвовали 330 пациентов с ФП, Testa S. и соавторы выявили в среднем 20-кратную разницу в уровнях концентрации при приёме дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза/сутки), ривороксабану (15 или 20 мг/сутки) соответствовала 15-кратная разница, аликсабану (2,5 или 5 мг/сутки) – 7-кратная [147]. Широкая вариабельность была характерна преимущественно для равновесных остаточных уровней, нежели чем для пиковых концентраций.

В других исследованиях также сообщают о возможной значительной вариации плазменных уровней дабигатрана между пациентами [65, 121, 153]. В таблице 3 приведены результаты исследований, демонстрирующие возможную вариацию равновесных концентраций дабигатрана.

Таблица 3. Значения равновесных остаточных концентраций дабигатрана.

Исследование	110 мг 2 раза в сутки	150 мг 2 раза в сутки	Примечание
Reilly и соавторы [121]	28,2-155 нг/мл	39,8-121,5 нг/мл	10 - 90 процентиль
Van Ryn J и соавторы [153]	-	31 - 225 нг/мл	5 - 95 процентиль
Hawes EM и соавторы [65]	-	18 - 206 нг/мл	2,5 - 95 процентиль

5-кратная вариация концентрации препарата в плазме крови может соответствовать 40% значению коэффициента вариации (CV%) кинетики данного препарата. При этом утверждается, что данный разброс CV% является относительно «нормальным» для множества препаратов [21, 50]. Однако, является спорным, допустимо ли такое «окно» CV% в отношении препаратов, влияющих на коагуляционную систему организма.

В настоящее время не существует специфических лабораторных систем для оценки и мониторинга антикоагулянтного действия ПОАК [137]. Хотя для ПОАК установлена прямая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и наступлением антикоагулянтного эффекта, целесообразность использования систем мониторинга фармакокинетического профиля для улучшения терапии ПОАК зависит от связи между фармакологическим воздействием препарата и его клиническим ответом. Пороговые значения концентраций, позволяющие точно прогнозировать избыточную или недостаточную антикоагуляцию, для ПОАК не установлены [41, 60]. Вопрос о связи концентрации препаратов данного класса с эффективностью и безопасностью пока остаётся открытым.

1.5. Фармакогенетические маркёры прямых оральных антикоагулянтов

1.5.1. Фармакогенетические маркёры ингибиторов Ха

В настоящее время появляются работы, подчёркивающие влияние генетических детерминант на фармакокинетику и фармакодинамику ПОАК. Общими для многих групп препаратов, независимо от механизма их действия, являются фармакокинетические факторы. К ним относятся: ферменты CYP450 и транспортные белки.

Так, все препараты из группы ингибиторов Ха фактора являются субстратами изоферментов семейства CYP450 и транспортных белков ABCB1 и BCRP, поэтому именно изменения в генах данных белков рассматриваются в качестве ключевых фармакогенетических маркёров вариабельности параметров их фармакокинетики.

В работе Sychev D.A. и соавторов сообщается о достоверной корреляции между активностью CYP3A4 и остаточной и пиковой концентрацией ривороксабана у пациентов с ТГВ. Однако никаких клинических ассоциаций между активностью CYP3A4 и изменением концентрации обнаружено не было [142].

P-гликопротеина и BCRP участвуют в почечной экскреции ривороксабана. Ген ABCB1 кодирует экспрессию P-гликопротеина и является высокополиморфным. Из более чем 100 известных полиморфизмов ABCB1 было выявлено, что *rs2032582* (с.2677G>T) и *rs1045642* (с.3435C>T) могут влиять на фармакокинетику ривороксабана [58, 79]. Описан случай, когда у пациента с кардиэмболическим инсультом на фоне ФП совместное носительство гомозиготных генотипов по данным полиморфизмам (генотип ТТ по с.2677G>T и ТТ по С.3435C>T) приводило к повышенной концентрации препарата плазме крови и удлинению его периода полувыведения, что возможно ассоциировалось с развитием желудочно-кишечного кровотечения [79]. Предполагается, что ФГТ по данному гаплотипу, может быть оправдано при наличии у пациентов таких факторов, как пониженный почечный клиренс и совместный приём ингибиторов CYP3A4/5 [79].

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавторов было изучено влияние *rs2032582* (с.2677G>T/A) и *rs1045642* (с.3435C>T) и другого аллельного варианта гена ABCB1 - *rs1128503* (с.1236 C>T) на метаболизм препарата у 60 здоровых добровольцев. У носителей гомозиготных и гетерозиготных гаплотипов 2677-3435 значения $C_{ss_{max}}$ были 18% и 10% выше по сравнению с неносителями, что клинически незначимо. Носительство гаплотипа 1236-2677-3435 также значимо не влияло на фармакокинетику ривороксабана [58].

В таблице 4 приведены результаты фармакогенетических исследований в отношении ривороксабана, проведённых к настоящему времени.

Таблица 4. Результаты фармакогенетических исследований ривороксабана.

Ген	SNP	Изменение	Достоверность, р	Клиническое проявление	Год	Ссылка
ABCB1	Гаплотип 2677-3435 (rs2032582-rs1045642)	$\uparrow C_{ss_{max}}$	Описание случая	Описание случая	2016	[79]
	Гаплотип 2677-3435 (rs2032582-rs1045642)	$\uparrow C_{ss_{max}}$	недостоверно	не изучалось	2017	[58]
	Гаплотип 1236-2677-3435 (rs1128503-rs2032582-rs1045642)	$\uparrow C_{ss_{max}}$	недостоверно	не изучалось	2017	[58]

Примечание: $C_{ss_{max}}$ – пиковая равновесная концентрация; $C_{ss_{min}}$ – остаточная равновесная концентрация.

В исследовании Kryukov A.V. и соавторов изучалось влияние полиморфизма *rs776746* (с.6986A>G, CYP3A5*3) гена CYP3A5 на фармакокинетику апиксабана у пациентов с ФП и инсультом, однако достоверных ассоциаций обнаружено не было [89].

В исследовании Ueshima S. и соавторов оценивалось влияние полиморфизмов ABCB1, ABCG2 и CYP3A5 на плазменную концентрацию апиксабана у 44 японских пациентов с ФП. У носителей *rs776746* в гетерозиготном (AG) и гомозиготном состоянии (GG) значение $C_{ss_{min}}$ в 1,67 и 1,60 раз, соответственно, были выше по сравнению с неносителями ($p<0,05$). Клинические ассоциации не оценивались [152].

В работе Dimatteo C. и соавторов показано, что полиморфизм *rs4148738* гена ABCB1 достоверно ассоциирован с вариабельностью пиковой

равновесной концентрации апиксабана. Так, у гетерозигот (AG) и гомозигот (GG) по *rs4148738* пиковая концентрация на 26% и 32% ниже, соответственно, по сравнению с носителями ($p=0,048$). Снижение на 26% и 18% у гетерозигот (AG) и гомозигот (GG), соответственно, значений остаточной равновесной концентрации не было статистически достоверным. Клинических ассоциаций по данному маркеру не проводилось [47]. Вместе с тем, в работе Kryukov A.V. и соавторов не обнаружено никаких ассоциаций носительства аллельных вариантов ABCB1 (*rs1045642* и *rs4148738*) с изменениями фармакокинетики апиксабана [89]. В работе Ueshima S. и соавторов по изучению маркеров ABCB1 (*rs1128503*, *rs2032582*, *rs1045642*) таких связей так же не обнаружено [152]. По отношению к гену ABCG2, кодирующем BCRP, у носителей гомозиготного генотипа (AA) по полиморфизму *rs2231142* (с.421C>A) значение Css_{min} были в 1,55 раз выше по сравнению с носителями (с генотипом CC) ($p<0,01$) [152].

Результаты исследований по изучению фармакогенетических маркеров апиксабана приведены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты фармакогенетических исследований апиксабана.

Ген	SNP	Изменение	Достоверность, p	Клиническое проявление	Год	Ссылка
CYP3A5	rs776746	Css_{max}	не обнаружено	не изучалось	2018	[89]
	rs776746	$\uparrow Css_{min}$	$<0,05$	не изучалось	2017	[152]
ABCB1	rs4148738	$\downarrow Css_{max}$ $\downarrow Css_{min}$	0,048 не обнаружено	не изучалось	2016	[47]
	rs4148738 rs1045642	Css_{min} Css_{max} AUC	не обнаружено	не изучалось	2018	[89]
	rs1128503 rs2032582 rs1045642	Css_{min} AUC	не обнаружено	не изучалось	2017	[152]
ABCG2	rs2231142	$\uparrow Css_{min}$	$<0,01$	не изучалось	2017	[152]

Примечание: Css_{max} – пиковая равновесная концентрация; Css_{min} – остаточная равновесная концентрация.

Фармакогенетические детерминанты возможной вариабельности концентрации эдоксабана были изучены в субисследовании ENGAGE AF-TIMI 48. У части пациентов было проведено ФГТ по CYP2C9 (CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*)) и VKORC1 (с.1639G>A, *rs9923231*), по результатам которого пациенты были разделены на группы с нормальной,

средней и повышенной чувствительностью к варфарину. В течение первых 90 дней у пациентов со средней и повышенной чувствительностью к варфарину отмечались случаи больших и клинически значимых малых кровотечений, которые после коррекции дозы варфарина исчезали. В группе эдоксабана достоверных различий по частоте любых кровотечений в зависимости от носительства маркёров CYP2C9 и VKORC1 не выявлено, общее число кровотечений было также ниже независимо от дозы эдоксабана [103].

В другом субанализе исследования Hokusai-VTE по схожему принципу изучалась ассоциация CYP2C9 и VKORC1 с риском кровотечений у пациентов с ВТЭ на фоне терапии эноксабеном в сравнении с варфаринотерапией. Результаты свидетельствуют об отсутствии повышения риска кровотечений у носителей полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 [155].

Помимо Р-гликопротеина, эдоксабан является также субстратом белка переносчика органических анионов OATP1B1. В работе Vandell A.G. и соавторов проводился объединённый анализ результатов фармакогенетических и фармакокинетических тестов на здоровых добровольцах, принимавших участие в 14 исследованиях I фазы эдоксабана. ФГТ проводилось по полиморфизмам генов ABCB1 (*rs1045642*) и SLCO1B1 (*rs4149056*), кодирующих Р-гликопротеин и OATP1B1, соответственно. Никаких достоверных ассоциаций между фармакокинетикой эдоксабана и носительством маркёров по данным генам обнаружено не было [154] (см. таблицу 6).

Таблица 6. Результаты фармакогенетических исследований эдоксабана

Ген	SNP	Изменение	Достоверность, p	Клиническое проявление	Год	Ссылка
CYP2C9	rs1799853	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	2015 2017	[103] [155]
	rs1057910	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	2015 2017	[103] [155]
VKORC1	rs9923231	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	2015 2017	[103] [155]
ABCB1	rs1045642	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	2018	[154]
SLCO1B1	rs4149056	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	2018	[154]

Примечание: $C_{ss_{max}}$ – пиковая равновесная концентрация; $C_{ss_{min}}$ – остаточная равновесная концентрация.

1.5.2. Фармакогенетические маркёры ингибитора тромбина - дабигатрана

ДЭ как пролекарство подвергается метаболизму под действием гидролаз карбоксилэстераз 1 и 2 (CES1 и CES2). CES1 преимущественно экспрессируется в печени и обеспечивает 80-95% её гидролитической активности, остальная же часть гидролиза приходится на CES2. CES1 и CES2 обладают разными профилями экспрессии в тканях (Таблица 7) [74, 78].

Таблица 7. Профили экспрессии гидролаз CES1 и CES2 в различных тканях.

Ткань	CES1	CES2
Печень	+++	+
Тонкий кишечник	-	+++
Почки	+	+++
Лёгкие	+++	-

Примечание: +++ - повышенная экспрессия; ++ - умеренная экспрессия; + - пониженная экспрессия; - не обнаружено

Для превращения ДЭ в дабигатран требуется гидролиз этиловой и карбамидной связей пролекарства (рисунок 1). После абсорбции в тонком кишечнике ДЭ гидролизуется под действием CES2, который расщепляет карбамидную связь и образует промежуточный метаболит BIBR951. Далее в печени CES1 гидролизует этиловую связь BIBR951 с образованием активного дабигатрана. Возможен и второй путь метаболизма ДЭ, когда обе связи гидролизуются в печени под действием CES1 и CES2. CES1, уровень которого в печени выше, чем в тонком кишечнике, способен гидролизовывать как карбамидную связь, так и эфирную, тогда как CES2 - только карбамидную [134]. Также в эксперименте *in vivo* было показано, что метаболизм ДЭ в значительно большей степени зависел от активности CES1, чем от активности CES2 [134]. Данный факт позволяет рассматривать CES1 как главное звено в биотрансформации ДЭ.

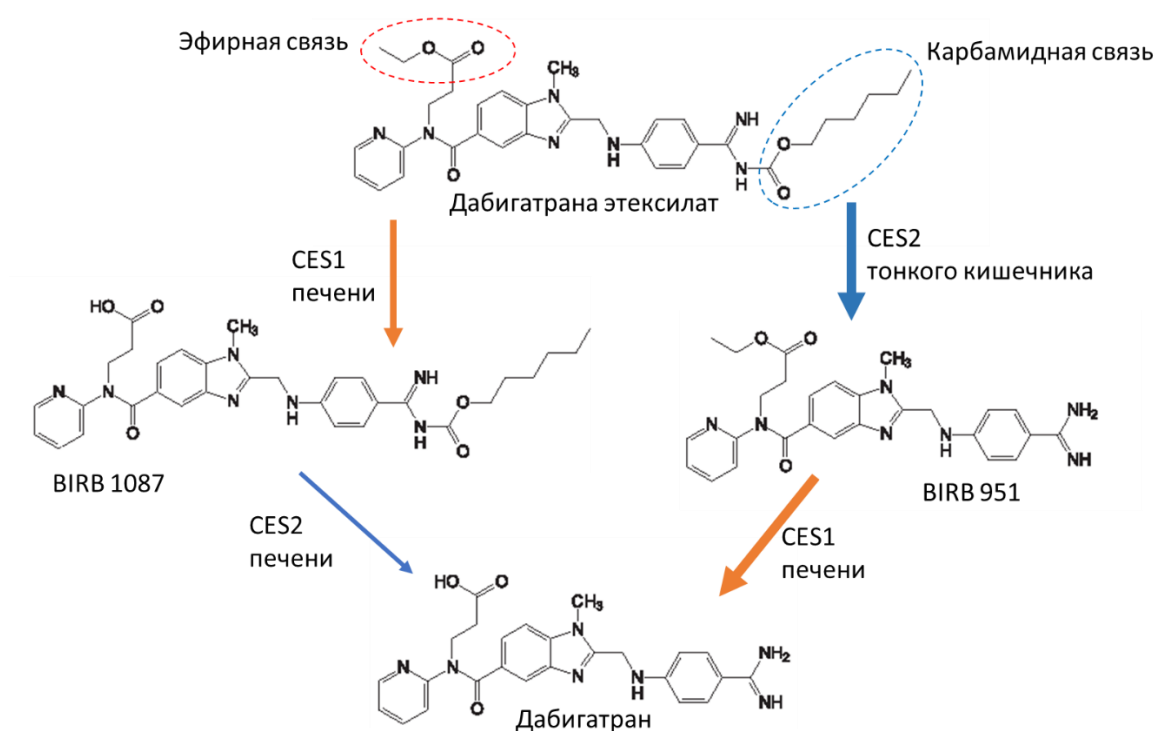


Рисунок 1. Схема метаболизма дабигатрана этексилата.

Генетические вариации CES1 могут быть связаны с межиндивидуальными различиями фармакокинетических параметров ДЭ. Первым и наиболее изученным фармакогенетическим маркером, который объяснял бы данный феномен, является полиморфизм с.1168-33А>С (*rs2244613*) гена CES1 [111]. В 2013 году Pare G. и соавторы опубликовали результаты субисследования генетических ассоциаций в РКИ RE-LY. В основное исследование было включено 1694 пациента с ФП и факторами риска развития ТЭО, принимавших дабигатран, и 807 пациентов на варфарине. У 1490 пациентов в плазме крови определялась концентрация дабигатрана. Было показано, что носительство *rs2244613* ассоциируется со снижением концентрации дабигатрана в плазме крови: у гетерозигот (AC) по *rs2244613* ожидаемое значение равновесной остаточной концентрации ($C_{ss_{min}}$) дабигатрана было ниже на 15%, в то время как у гомозигот (CC) – на 28%, по сравнению с носителями. Отмечалось достоверное снижение риска кровотечений у пациентов-носителей *rs2244613*, принимавших дабигатран, по сравнению с группой варфарина (ОР 0,59; 95% ДИ, 0,46-0,76; $p=5,2 \times 10^{-5}$), в то время как при отсутствии носительства отличий по риску кровотечения не

было (ОР 0,96; 95% ДИ, 0,81-1,14; $p=0,65$) [111]. Однако, никакого достоверного влияния *rs2244613* на основной показатель эффективности - частоту развития инсультов и/или системных эмболий, обнаружено не было ($p=0,34$) [24, 111].

Данные по риску кровотечений согласуются со значениями сниженной Css_{min} дабигатрана: у носителей *rs2244613* снижение Css_{min} на 15% соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,63–0,86) по сравнению с неносителями [111]. В исследовании RE-LY относительный риск развития кровотечений на фоне приёма дозы 110 мг дважды в день был ниже по сравнению со стандартной дозой 150 мг дважды в день и составил 0,86 (95% ДИ, 0,81-0,93) [51, 111]. Таким образом, обнаруженный генетический эффект оказался больше, чем эффект от изменения дозы препарата в изначальном исследовании.

В российском исследовании Мещеряков Ю.В. и соавторов оценивали связь между носительством *rs2244613* и случаями развития тромботических и геморрагических событий у 72 пациентов с неклапанной ФП, принимавших дабигатран 150 мг 2 раза/сутки. За период наблюдения в 1 месяц у носителей аллеля по *rs2244613* (AC+CC) было зарегистрировано 3 случая гематурии (ОР 0,7179, 95 % ДИ 0,3481–1,480, $p=0,2193$) и 10 случаев тромбоза (ОР 0,5508, 95 % ДИ 0,2042–1,486, $p=0,2639$), однако, ассоциации оказались статистически незначимыми [10].

В другом исследовании Sychev D. A. и соавторы [141] сообщают, что у пациентов, принимающих дабигатран после операций по эндопротезированию коленного сустава, носительство генотипа CC по аллельному варианту *rs2244613* ассоциировалось с более высокими значениями Css по сравнению с носителями генотипа AA: 34,6 (32,2-36,9) нг/мл против 17,1 (12,0-25,4) нг/мл, соответственно. Однако, статистически значимые различия найдены не были.

В 2018 году Tomek A. и соавторы в сборнике тезисов Международной конференции по инсультам АНА/ASA опубликовали результаты работы по

выявлению корреляции между концентрацией дабигатрана и частотой больших кровотечений в зависимости от носительства *rs2244613*. В исследование было включено 110 пациентов после эмболического инсульта. Выявлено, что Css_{min} дабигатрана была незначительно ниже у носителей аллеля *rs2244613*: у носителей генотипа АА - $132,8 \pm 98,7$ нг/мл, у гетерозигот АС - $112,2 (\pm 80,0)$ нг/мл и $95,6 (\pm 88,1)$ нг/мл у гомозигот СС. Показано, что повышение уровня дабигатрана выше 160 нг/мл достоверно ассоциировано с большим риском больших кровотечений (ОР 5,74, 95% ДИ 1,05 - 31,42, $p=0,044$). Последнее подкрепляется тем фактом, что все шесть случаев больших кровотечений наблюдались у гомозигот по *rs2244613* [149].

В 2019 году опубликованы результаты Sychev D. и соавторов [140] - проспективного исследования, в котором оценивался вклад полиморфизмов генов *CES1* (*rs2244613*) и *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*) на развитие геморрагических событий и Css_{min} дабигатрана у пациентов с ФП и хронической почечной недостаточностью. Было выявлено, что маркёры как по отдельности, так и в комбинации не оказывают влияния на клинические исходы и значения Css_{min} . Результаты свидетельствуют, что главным фактором вариабельности концентрации дабигатрана являются параметры почечной функции. В то же время, авторы сообщают, что у всех лиц с геморрагическими осложнениями выявлено носительство доминантного аллеля *rs2244613* (генотипы АА и АС), что косвенно подтверждает результаты субисследования RE-LY [140].

Помимо *rs2244613* в гене *CES1* обнаружено ещё более 1000 SNP. Носительство другого полиморфизма - с.257+885C>T (*rs8192935*) - было связано с вариабельностью как Css_{max} , так и Css_{min} . В том же исследовании Page G. и соавторов показано, что носительство *rs8192935* сопровождается снижением на 12% значений Css_{max} дабигатрана в плазме крови ($p=3,2 \times 10^{-8}$). Тогда как, Dimatteo C. и соавторы [46] сообщают, что *rs8192935* ассоциирован со снижением Css_{min} ($p=0,023$), но не с Css_{max} . Значения Css_{min} у носителей *rs8192935* были ниже чем у неносителей: 62,0 нг/мл – для гетерозигот СТ

($p=0,055$), 53,5 нг/мл – для гомозигот ТТ ($p=0,033$) по сравнению с 85,4 нг/мл у носителей. Однако никаких клинических ассоциаций по *rs8192935* найдено не было.

Полиморфизм с.428G>A (*rs71647871*) гена *CES1* кодирует фермент со сниженной метаболической активностью [134]. Так, средние уровни активации ДЭ, метаболитов BIRB1087 и BIRB951 у носителей данного маркера составляют 53%, 43% и 37%, соответственно, против 100% у носителей. Однако, разница между носителями аллелей не достигла статистической значимости. К тому же, данное исследование было проведено *in vitro* на образцах ткани печени и полноценных исследований с участием пациентов по данному полиморфизму не проводилось. Также было установлено, что пол является важным определяющим фактором активации ферментом *CES1* ДЭ: метаболизм был значительно выше в ткани женской печени по сравнению с мужской.

Как отмечалось выше, ДЭ является и субстратом Р-гликопротеина, АТФ-зависимого транспортёра множества лекарственных средств [159]. В работе Pare G. и соавторов [111] обнаружено, что SNP *rs4148738* гена *ABCB1* был ассоциирован с повышением Css_{max} дабигатрана на 12% у пациентов с ФП ($p=8,2 \times 10^{-8}$), но повышение биодоступности достоверно не влияло на клинические исходы [111].

В фармакокинетическом исследовании дабигатрана [141] у пациентов после замены коленного сустава у носителей *rs4148738* значения Css_{max} составляли 218,7 (143,4-310,7) нг/мл для генотипа GG, 130,7 (102,2-249,1) нг/мл для генотипа GA и 152,6 (114,7–227,1) нг/мл для генотипа AA, однако, достоверных различий не было. При носительстве другого маркера с.3435C>T (*rs1045642*) значения Css_{max} соответствовали: 124,1 (79,9–177,7) нг/мл для генотипа CC, 198,4 (103,9–269,3) нг/мл для генотипа CT и 291,8 (193,6–345,0) нг/мл для генотипа TT. Важно отметить наличие достоверных различий по Css_{max} между носителями CC и TT генотипов ($p=0,008$). При этом более высокие значения Css_{max} у TT ассоциировались с более высоким риском

развития кровотечений по сравнению с носителями СС (ОР 1,72; 95% ДИ, 0,92–3,22; $p=0,088$).

Маркёры *rs1045642* (с.3435C>T) и *rs2032582* (с.2677G>T/A) гена ABCB1 гаплотипичны и характеризуются неравновесным сцеплением [58]. Исследование фармакокинетических параметров дабигатрана у гетеро- и гомозигот по данным сцепленным аллельным вариантам показало повышение $C_{ss\max}$ дабигатрана на 13% (82 нг/мл) и 33% (96 нг/мл), соответственно, по сравнению с неносителями (73 нг/мл) ($p=0,58$) [58]. Хотя, оба SNP способствуют снижению активности Р-гликопротеина *in vivo* и *in vitro*, детерминированные геном ABCB1 изменения фармакокинетики дабигатрана не имели достоверной клинической значимости.

В таблице 8 приведены результаты всех, проведённых на настоящее время, фармакогенетических исследований в отношении дабигатрана.

Таблица 8. Результаты фармакогенетических исследований дабигатрана

Ген	SNP	Изменение	Достоверность, p	Клиническое проявление	Год	Ссылка
CES1	rs8192935	$\downarrow C_{ss\max}$	$3,2 \times 10^{-8}$	нет достоверных ассоциаций	2013	[111]
		$\downarrow C_{ss\min}$	0,023	не изучалось	2016	[46]
	rs2244613	$\downarrow C_{ss\min}$	0,040	не изучалось	2016	[46]
		$\downarrow C_{ss\min}$	$1,2 \times 10^{-8}$	$\downarrow$ риска любых кровотечений ($p=7 \times 10^{-5}$) и тенденция к снижению риска больших кровотечений	2013	[111]
		не изучалось	-	случаи гематурии и тромбозов, нет достоверных ассоциаций	2017	[10]
		$\uparrow C_{ss\min}$	0,27	нет достоверных ассоциаций	2018	[141]
		$\downarrow C_{ss\min}$	нет достоверных ассоциаций	У пациентов с повышенным $C_{ss\min}$ выше риск больших кровотечений	2018	[149]
		$C_{ss\min}$	-	Геморрагические осложнения, нет достоверных ассоциаций	2019	[140]
	rs71647871	$\downarrow$ функциональной активности CES1	0,018	не изучалось	2016	[134]
ABCB1	rs4148738	$\uparrow C_{ss\max}$	$8,2 \times 10^{-8}$	нет достоверных ассоциаций	2013	[111]
		$C_{ss\min}$	-	Геморрагические осложнения, нет	2019	[140]

				достоверных ассоциаций		
	rs1045642	$\uparrow C_{ss_{max}}$	0,008	нет достоверных ассоциаций	2018	[141]
		$C_{ss_{min}}$	-	Геморрагические осложнения, достоверных ассоциаций нет	2019	[140]
	гаплотип 2677-3435 (rs2032582-rs1045642)	$\uparrow C_{ss_{max}}$	0,58	не изучалось	2017	[58]

Примечание: $C_{ss_{max}}$ – пиковая равновесная концентрация; $C_{ss_{min}}$ – остаточная равновесная концентрация.

Таким образом, на сегодняшний день дабигатран остаётся единственным представителем ПОАК, у которого выявлена генетическая детерминанта (*rs2244613*), значимо ассоциированная с клиническими исходами.

1.6. Этнофармакология и экономические аспекты внедрения ФГТ

В последние годы в медицине наметился тренд в сторону использования генетической информации о пациенте с целью индивидуализации фармакотерапии. Принцип выбора лекарственного препарат (ЛП), подбора и коррекции их доз на основании молекулярно-генетических особенностей пациента составляют предмет изучения фармакогенетики, являющейся одной из основ персонализированной медицины [105, 125].

Современная медицинская помощь основывается на стандартах, национальных и международных клинических рекомендациях. Основой подобных рекомендаций являются РКИ – «золотой стандарт» доказательной медицины. В РКИ лекарственные препараты исследуются на большой выборке, а результаты таких исследований основываются на законе средних величин и относятся к «усреднённому пациенту» [9]. Однако, во-первых, пациенты в «реальной» клинической практике со всем разнообразием генетических и негенетических факторов могут отличаться от когорты, участвовавшей в РКИ. Во-вторых, значительная часть РКИ было проведено с участием белого населения европейского происхождения (жителей Европы и США), при том, что генетические факторы, определяющие их эффективность и безопасность, могут иметь совершенно иную частоту среди других

популяций. Это создаёт проблему адекватности экстраполяции результатов РКИ на популяции отличных от европейской. С позиций национальных органов здравоохранения применяемые терапевтические стратегии должны быть адаптированы к локальным популяциям. В 1998 году Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) выпустил руководящие рекомендации (ICH Guideline E5) по внедрению ЛП в новом регионе, предполагающие проведение «мостовых» («bridging») исследований эффективности и безопасности для выявления этнической чувствительности популяций отличных от групп, участвовавших в РКИ. Помимо этого, в рамках ICH был принят документ (ICH Guideline E18), стимулирующий производителей включать в регистрационное досье информацию о фармакогенетических маркёрах, которые, в том числе, могут описывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности тех или иных национальных групп [76, 77].

Развитие технологий генетического тестирования и снижение его стоимости позволяет рассматривать фармакогенетику как ещё один реальный инструмент оптимизации фармакотерапии. Особые успехи в рамках фармакогенетических исследований были достигнуты в кардиологической, онкологической и психиатрической практике [151, 163, 35]. На основе многочисленных исследований по аллельным вариантам полиморфных генов, участвующих в биотрансформации ЛП, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) разработал рекомендации по дозированию и приоритетному выбору 47 препаратов [167]. Однако, имеющиеся данные свидетельствуют, что вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических параметров существует не только между отдельными лицами, но и между разными популяциями. Данные различия требуют описания и тщательной характеристики для возможности дальнейшего

внедрения принципов персонализированной медицины на глобальном уровне [133].

Для большого числа этносов была изучена частота распределения основных фармакогенетических маркёров (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, VKORC1, ABCB1, SLCO1B1 и другие), что подтверждает выраженные межэтнические различия по данным полиморфизмам. Так, CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*), кодирующих ферменты с пониженной активностью и обуславливающие повышенную чувствительность к АБК, встречается у французов с частотой 15% и 8% [161], у немцев - 14% и 5% [34], у греков-киприот – 16,2 % и 11,2% [61], у турков 10,6% и 10% [23], соответственно. Тогда как, для азиатов характерны более низкие частоты каждого из аллелей [164]. Ген CYP2C19 характеризуется наличием аллельных вариантов, снижающих (CYP2C19*2, *3) или повышающих (CYP2C19*17) активность фермента. Маркёр CYP2C19*2 встречаются у европейцев с частотой около 15% (15,2% - норвежцев [114], 16% - у шведов [120], 15,2% - у немцев [56], 15,4% - у поляков [90]). Частота CYP2C19*3 у европейцев крайне низкая и составляет около 1%. Другая картина по обоим аллелям CYP2C19 наблюдается у азиатов: у японцев – 27,9% и 12,8% [138], у корейцев – 28,4% и 10,1% [84], у тайцев – 27% и 6% [139] по CYP2C19*2 и CYP2C19*3, соответственно. Схожие различия между европейскими и азиатскими популяциями наблюдается в частоте CYP2C19*17: данный вариант довольно широко распространён в Европе (22,4%) и крайне редко встречается среди жителей Восточной Азии (1,5%) [171]. Полиморфизм с.3435C>T гена ABCB1, детерминирующий пониженную экспрессию и активность Р-гликопротеина, в целом довольно распространён в мировой популяции: у европейцев частота составляет 43% - у французов [96], 48% - у испанцев [27], 49% - у поляков [72]. У азиатов данный показатель примерно соответствует европейской – около 40% [171]. Аллель CYP2D6*4 (*rs3892097*) определяет снижение метаболизма более 40 препаратов, в биотрансформации которых участвует CYP2D6. Частота встречаемости CYP2D6*4 у европейцев в среднем составляет ~21%,

однако, даже в пределах Европы сильно варьируется: от 10% у финнов до 24% у литовцев и жителей Великобритании [116]. У тайванцев, японцев и китайцев распространённость CYP2D6*4 падает до 1% [86].

За последнее десятилетие во множестве отечественных работ было охарактеризовано распределение основных фармакогенетических маркёров в российской популяции. Результаты исследований так же свидетельствуют о вариабельности населения России по генам, участвующим в метаболизме ЛП. Подчёркивается, что общий уровень генетической гетерогенности популяций России по генам цитохромов относительно невелик, но строго коррелирует с географией проживания популяций, как и по большинству других маркёров [14, 106].

Использование персонализированного подхода к фармакотерапии подразумевает не только увеличение её эффективности и безопасности, но снижение себестоимости лечения [66]. Однако, поскольку ресурсы здравоохранения ограничены, перед широким внедрением новых подходов с использованием генетического тестирования важно оценить их экономическую эффективность в дополнение к их клинической полезности. Экономическая оценка, в которых сравниваются затраты и полезность как минимум двух конкурирующих подходов, являются полезными инструментами при принятии решений и определения приоритетов расходов на здравоохранение. В контексте фармакогенетического тестирования фармакоэкономический анализ может сопоставить терапию с предварительным генетическим тестированием со стандартной тактикой (СТ) тем же препаратом или его альтернативой, но без генетического тестирования, или с обеими альтернативами. В случаях, когда фармакогенетический (ФГ) подход оказывается более эффективен при приемлемых дополнительных затратах (экономически рентабелен) или более эффективен при более низких затратах (экономичен или доминантен), это даёт веские аргументы в пользу проведения фармакогенетического тестирования [156].

Если использование ФГ подхода сопровождается снижением затрат и повышением показателя эффективности по сравнению со СТ, это означает, что ФГ подход доминирует над СТ. И наоборот, если ФГ подход связан с большими затратами и меньшей эффективностью, то тогда СТ остаётся предпочтительней. В случае, когда одна технология ассоциируется с большими затратами и эффективностью, в этом случае две сравниваемые технологии оценивают по величине инкрементального показателя экономической эффективности (ICER) и величины «порога готовности платить» (ПГП, willingness-to-pay), зависящего от ВВП страны [19] (рисунок 2). Поскольку цены, показатели эффективности и ПГП различаются между странами или могут различаться в зависимости от принятых допущений и перспектив анализа, экономические исследования, оценивающие один и тот же генетический тест для ФГ, могут привести к совершенно различным выводам.



Рисунок 2. График затрат-эффективности, используемый в фармакоэкономическом анализе. ФГ – терапия с использованием генетического тестирования, СТ – стандартная тактика терапии [156].

На сегодняшний день данные об экономической эффективности использования фармакогенетического подхода существуют в отношении варфарина и генов CYP2C9/ VKORC1, клопидогрела и CYP2C19 [156, 165], в отношении других пар ЛП - ген данные ограничены.

Несмотря на накопленные данные, широкое применение генетического тестирования в клинической практике остаётся по большей части недоступным, особенно в регионах с недостаточным финансированием сферы здравоохранения. В частности, необходимость генотипирования каждого отдельного пациента может лечь тяжёлым бременем на бюджет медицинской организации, что может сказаться на качестве предоставления основных услуг [102, 109]. Этот аспект становится особенно актуальным в регионах с неоднородным генетическим составом населения.

Для России с её мульти-этническими регионами Северного Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока изучение распределения полиморфных генов является неотъемлемым условием развития и имплементации принципов персонализированной медицины. Так, решение о необходимости генотипирования для персонализации терапии может приниматься в зависимости от этнической принадлежности пациента, что исключает необходимость избыточного необоснованного назначения тестирования пациентов. Видится необходимым проведение широких популяционных фармакогенетических исследований для выявления этнических групп, у которых генотипирование по определённым маркерам было бы выгодно ассоциировано со снижением НЛР и/или увеличением эффективности фармакотерапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование состоит из трёх частей:

1. Мета-анализ влияния носительства *rs2244613* уровень остаточной равновесной концентрации дабигатарана этексилата; мета-анализ влияния носительства *rs2244613* на риск развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих дабигатран;
2. Популяционное исследование носительства *rs2244613*;
3. Клинико-экономическая оценка целесообразности генетического тестирования по *rs2244613*.

Информационный поиск исследований для включения в мета-анализ был проведен в сети Интернет в базах данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), Google Академии, Embase и Medline Pubmed.

Набор материала для популяционной части исследования осуществлялся на базе следующих организаций (под руководством):

1. Амбулатория с. Найхин, Хабаровский край (д.м.н., профессор Сулейманов Салават Шейхович);
2. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск, Иркутская область (Китаева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор Шпрах Владимир Викторович)
3. РКБ Республики Дагестан, г. Махачкала, Республика Дагестан (д.м.н., профессор Маммаев Сулейман Нураттинович, Гафуров Даниял Мусаевич);
4. Республиканская клиническая больница, г. Нальчик, Республика Кабардино-Балкария (зав. клинико-диагностической лаборатории Созаева Мариям Султан-Хамитовна);
5. Республиканская клиническая больница, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания (д.м.н., профессор Болиева Лаура Зелимхановна);

6. Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Чебоксары, Республика Чувашия (к.м.н. Жучкова Светлана Михайловна, к.м.н. Гималдинова Наталья Евгеньевна);

7. ГБУ РМЭ "Козьмодемьянская межрайонная больница", г. Козьмодемьянск, Республика Марий Эл (зам. гл. врача Сидукова Елена Эдуардовна).

Генотипирование по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у всех участников исследования проводилось на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (руководитель: заместитель директора д.б.н., доцент Гришина Елена Анатольевна, исполнители: Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Шуев Г.Н., Абдуллаев Ш.П.).

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Все процедуры проводились в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», правилами GCP (Good Clinical Practice) и международными этическими нормами (Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, последние изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

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

Целью проведения мета-анализа была оценка влияния носительства полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* на безопасность и концентрацию дабигатрана у пациентов, которым показан приём препарата.

Источники данных: поиск исследований был произведён в декабре 2019 года в базах данных РИНЦ (<https://www.elibrary.ru>) и Google Академии

(<https://www.scholar.google.ru>) по ключевым словам: «rs2244613», «CES1», «дабигатран», «дабигатрана этексилат», «концентрация дабигатрана», «фибрилляция предсердий», «инсульт», «тромбоэмболия», «кровотечения»; в базах данных Medline PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.elsevier.com>) по ключевым словам: “rs2244613”, “CES1”, “dabigatran”, “dabigatran etexilate”, “dabigatran concentration”, “atrial fibrillation”, “stroke”, “thromboembolic event”, “bleeding”. Также проводился запрос у авторов статей, в которых не хватало первичных данных для включения работы в мета-анализ.

Критериями включения исследования в мета-анализ были: оригинальное исследование, наличие генотипирования по rs2244613 гена CES1, наличие результатов регистрации частоты кровотечений в группах различных по носительству rs2244613, наличие результатов по определению концентрации препарата в плазме крови, указание дозировки дабигатрана этексилата (110 или 150 мг).

Критериями исключения были: обзорные статьи, дублирующие публикации, представление результатов в относительных величинах (процентах).

Основной *конечной точкой безопасности* служила частота развития любых кровотечений.

Ограничений по включению исследований на основе характеристик пациента, формата публикации (статья, реферат, тезис конференции), даты или языка не существовало.

Для проведения мета-анализа использовалось программное обеспечение OpenMetaAnalyst (Brown University, Providence, RI, USA) [166].

2.2. Общая характеристика участников, включенных в популяционную часть исследования

В исследовании приняли участие 1630 участников без тяжелых сопутствующих заболеваний, принадлежавших к одной из двенадцати этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации (рисунки 3 и 4, таблица 9).



Рисунок 3. География сбора биологического материала для популяционной части исследования

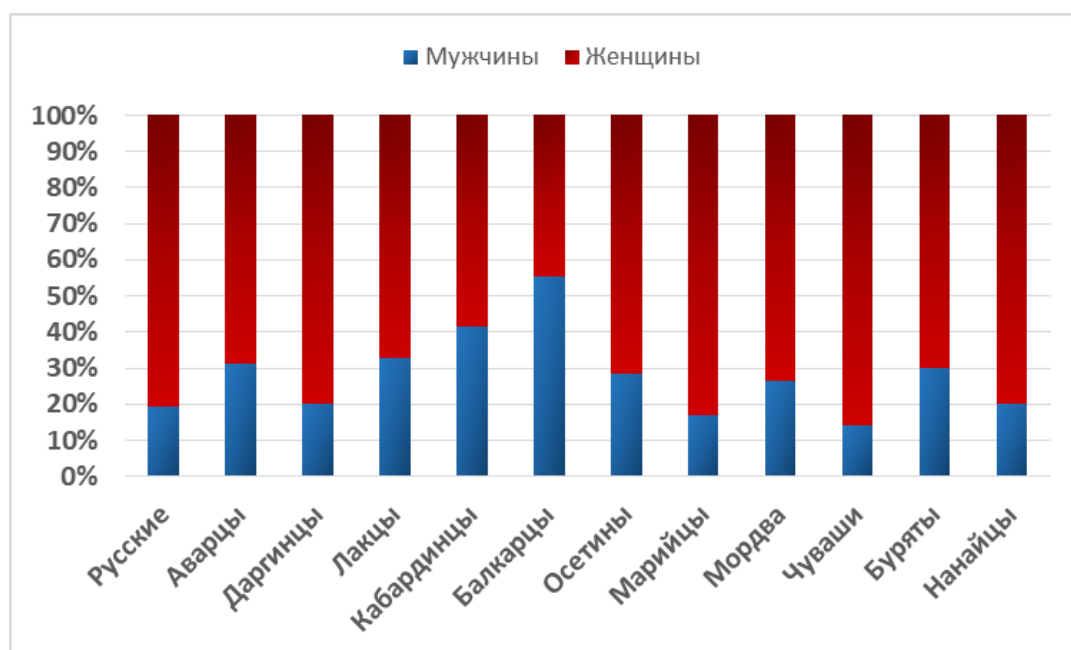


Рисунок 4. Гендерный состав этнических групп

Таблица 9. Возрастной состав этнических групп

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

Критериями включения в популяционную часть исследования были:

1. Самоидентификация субъекта, как представителя одной из изучаемых этнической группы;
2. В письменной форме информированное согласие субъекта, или его законного представителя, на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Рождение в межнациональных браках.

Критерии исключения:

1. Наличие любых сопутствующих заболеваний;
2. Отказ от участия в исследовании.

Для определения генотипа по полиморфизму *rs2244613* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на ДНК-амплификаторе (CFX96 Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Материалом для генотипирования служила венозная кровь, которая отбиралась у участников исследования из локтевой вены объёмом 4 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА.

Для выделения геномной ДНК применялся набор реагентов «ДНК-Экстран» (ООО «Синтол», Россия). Выделение ДНК проводилось в 5 этапов:

1. Внесение материала образцов;
2. Обработка лизирующим раствором (деструкция клеточных мембран, высвобождение ДНК);
3. Внесение сорбента (связывание ДНК с частицами сорбента);
4. Отмывка сорбента (очистка сорбента от лизированных компонентов клетки);
5. Элюация ДНК (переход ДНК с сорбента в раствор).

После внесения 100 мкл образца в пробирку вносилось 300 мкл лизирующего раствора. Далее содержимое пробирки перемешивалось на вортексе, подогревалось в термостате при 65°C в течение 5 мин. После краткосрочного центрифугирования в пробирку добавлялось 30 мкл сорбента, содержимое перемешивалось на вортексе и оставлялось в штативе на 2 мин. Содержимое снова перемешивалось и ещё раз оставлялось на 2 минуты в штативе. Для осаждения сорбента проводилось центрифугирование при 5 тысячах оборотах в минуту в течение 30 сек, надосадочную жидкость удаляли с помощью вакуумного насоса. К осадку добавлялось 300 мкл отмывочного раствора 1, содержимое перемешивалось и далее проводилось центрифугирование при 5 тысячах оборотах в минуту в течение 30 сек, надосадочная жидкость удалялась. К осадку добавлялось 500 мкл отмывочного раствора 2, содержимое перемешивалось и далее проводилось центрифугирование при 5 тысячах оборотах в минуту в течение 30 сек, надосадочная жидкость удалялась. Повторно к осадку добавлялось 500 мкл

отмывочного раствора 2, содержимое перемешивалось и после центрифугирования и удаления надосадочной жидкости сорбент подсушивался в термостате при 65°C в течение 15 мин. После к осадку добавлялось 100 мкл раствора для элюирования ДНК, содержимое пипетки встряхивалось и затем прогревалось в термостате при 65°C в течение 5 минут. Надосадочная жидкость, содержащая ДНК, переносилась в чистую пробирку. В результате всех перечисленных процедур получается высокоочищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации.

Амплификация целевого фрагмента ДНК производилась с использованием специфических праймеров из коммерческого набора «ГенТест CES1» (ООО «Номотек», Москва, Россия) (Таблица 10).

Таблица 10. Состав реакционной смеси для реакции амплификации*

	Количество компонен та на одну реакцию	Количество компонента на N образцов
Общая реакционная смесь		
Вода	10 мкл	$10,5 \times 2 (N+4)$
5X ПЦР-смесь	5 мкл	$5,25 \times 2 (N+4)$
5X Реагент	5 мкл	$5,25 \times 2 (N+4)$
В каждую пробирку добавляется отдельно		
Исследуемый образец ДНК	5 мкл	
Контрольный образец 1 (гомозигота) -	5 мкл	Положительный контроль 1
Контрольный образец 2 (гомозигота) -	5 мкл	Положительный контроль 2
Контрольный образец 3 (гетерозигота) -	5 мкл	Положительный контроль 3
Контрольный образец без матрицы (вода, использовавшаяся для приготовления общей реакционной смеси)	5 мкл	Отрицательный контроль

* Примечание: адаптировано из инструкции по применению набора реагентов «ГенТест CES1».

Этапы подготовки проб к амплификации включают:

1. Разморозка компонентов набора, перемешивание и микроцентрифугирование (для сброса капель со стенок).

2. Расчёт необходимого объёма компонентов (вода, 5X ПЦР-смесь, 5X Реагент) для общей реакционной смеси, исходя из числа исследуемых образцов плюс 4 (три положительных контрольных образца и один отрицательный контрольный образец) (см. таблицу 10).

3. Приготовление общей реакционной смеси в пробирке, перемешивание на вортексе, сброс капель со стенок пробирки краткосрочным центрифугированием.

4. Маркировка пробирок для ПЦР в соответствии с протоколом исследования.

5. Внесение в каждую ПЦР пробирку по 20 мкл общей реакционной смеси.

6. Подготовка исследуемых и контрольных образцов ДНК.

7. Внесение в каждую пробирку для ПЦР по 5 мкл исследуемых и контрольных образцов в соответствии с маркировкой; добавление 5 мкл воды, использовавшейся для приготовления общей реакционной смеси, в качестве отрицательного контроля в соответствующую пробирку.

8. Сброс капель со стенок пробирок краткосрочным центрифугированием.

9. Постановка пробирок в амплификатор в соответствии с протоколом исследования.

Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95 °С в течение 3 мин, затем в течение 50 циклов денатурацию при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек, и регистрацию сигнала красителя (см. таблицу 11).

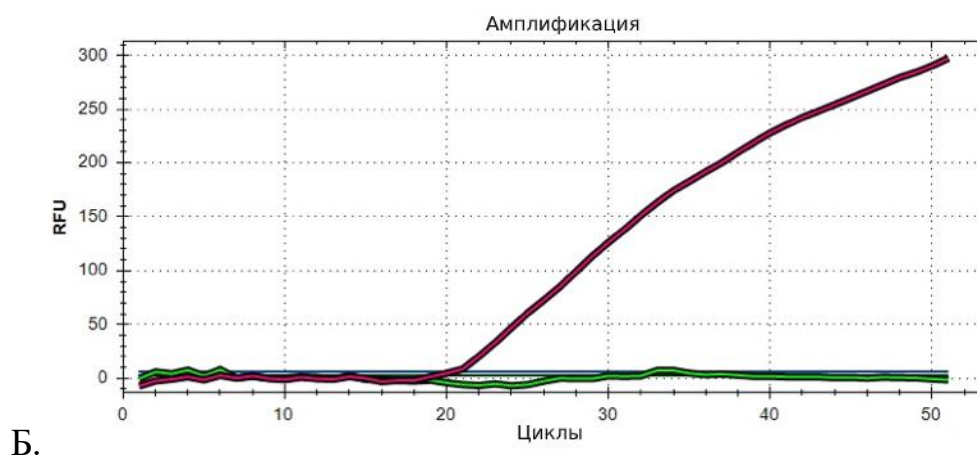
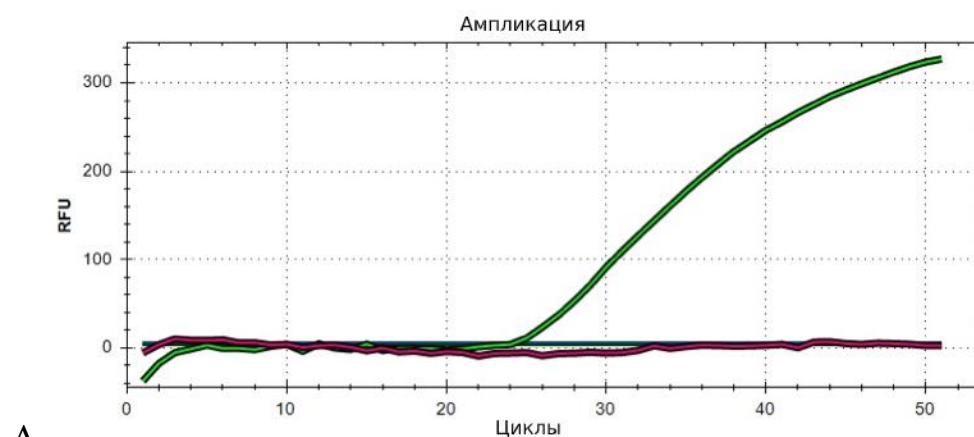
Таблица 11. Программа амплификации ПЦР-РВ.

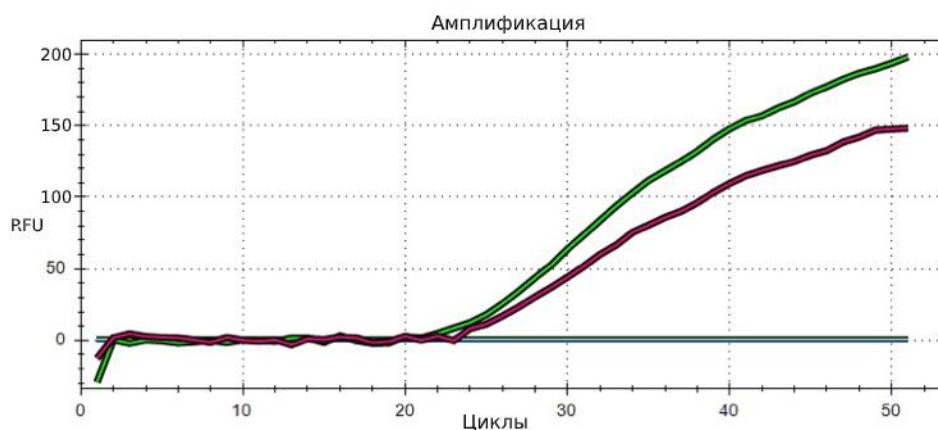
Этап	Температура	Продолжительность	Считывание красителя	флуоресценции
Инкубация	95°С	3 мин	-	
50 циклов	95°С	10 с	-	
	60°С	30 с	FAM, HEX	

Использование двух аллель-специфичных зондов, меченных флуоресцентными красителями FAM и HEX, позволяло отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции (таблица 12, рисунок 5).

Таблица 12. Соответствие каналов флуоресценции и генотипов исследуемых и контрольных образцов.

Канал флуоресценции	Контрольный образец (КО)	Аллель	Генотип
FAM	КО-1 (гомозигота)	A	AA
HEX	КО-2 (гомозигота)	C	CC
FAM, HEX	КО-3 (гетерозигота)	A и/или C	AC





В.

Рисунок 5. Сигналы флуоресценции по каналам FAM и HEX: А. генотип АА; Б. генотип СС; В. генотип АС.

Детекция сигнала от каждого флуоресцентного красителя происходила в определенном для него диапазоне — канале. Если в исследуемом образце сигнал флуоресценции развивался по обоим каналам:

- а. значение сигнала флуоресценции по одному каналу составлял менее $\frac{1}{4}$ от значения сигнала флуоресценции по другому каналу, исследуемый образец считался гомозиготой (АА или СС);
- б. значение сигнала флуоресценции по одному каналу составлял более $\frac{1}{4}$ от значения сигнала флуоресценции по другому каналу, исследуемый образец считался гетерозиготой (АС);
- с. значения сигналов флуоресценции по обоим каналам совпадали, исследуемый образец считался гетерозиготой (АС).

2.3. Оценка фармакоэкономических результатов терапии дабигатрана этексилатом при наличии и отсутствии генетического тестирования по rs2244613

Цель: оценить целесообразность применения предварительного генетического тестирования по rs2244613 при назначении дабигатрана этексилата в сравнении с тактикой без тестирования у пациентов с

неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях системы обязательного медицинского страхования в России.

Все этапы фармакоэкономического анализа были выполнены в соответствии с отраслевым стандартом ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» [3].

Одной из методик проведения фармакоэкономического анализа является моделирование. Моделирование позволяет восполнить недостающие клинические данные для прямого сравнения оцениваемых медицинских технологий. Согласно ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» применение клинико-экономического моделирования допускается в следующих случаях [3]:

1. в клинических исследованиях не изучались опосредованные и отдаленные результаты лечения - результаты клинических исследований дополняются данными из других источников (нерандомизированные исследования, исследования-наблюдения, экспертное мнение и др.);
2. при использовании результатов исследований, проведенных в других странах, для принятия клинических и управленческих решений в России;
3. при необходимости сделать заключение о целесообразности применения лекарственных средств, схем и методов лечения у групп пациентов, не включавшихся ранее в исследования (например, пациенты с осложненным течением заболевания, тогда как в клинических исследования отбирались пациенты с неосложненным течением);
4. при необходимости учесть различия в потреблении ресурсов в исследовании и на практике.

Наиболее часто используемыми моделями в клинико-экономическом анализе являются модель Маркова и модель построения дерева решений. В случаях, когда используются другие виды моделирования необходимо представить подробное описание применяемой методики и способов математической обработки данных.

Целевой аудиторией результатов данного исследования являлись клинические фармакологи, терапевты, специалисты по организации здравоохранения, а также лица, отвечающие за лекарственное обеспечение.

Экономическая оценка проведена с позиций интересов системы здравоохранения Российской Федерации.

Исследование было выполнено с использованием анализа «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) и анализа чувствительности.

При проведении анализа учитывались только прямые затраты системы здравоохранения:

1. стоимость фармакотерапии пациентов с неклапанной ФП дабигатраном;
2. стоимость проведения генетического тестирования по *rs2244613*;
3. затраты на лечение развития острого инфаркта миокарда (осложненного и неосложнённого), ишемического инсульта (фатального и нефатального), внутричерепных кровотечений (фатальных и осложнённых), желудочно-кишечных кровотечений;
4. затраты по поводу обращения пациента за амбулаторной помощью (в случае развития малых кровотечений).

В виду того, что временной промежуток моделирования составлял более 1 года, ставка дисконтирования устанавливалась на уровне 5% [3].

Анализ «затраты-эффективность» позволяет сравнить соотношение количества денежных затрат к полученному в результате его применения эффекту. Для сравнения используется коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) - отношение стоимости лечения на единицу эффективности, достигаемому в результате лечения. При этом, чем меньше оказывается это соотношение, тем более выгодным можно считать применение данного вмешательства [19].

Расчет показателя «затраты-эффективность» производится по формуле:

$$CER = Cost / Ef,$$

где Cost – затраты на терапию, Ef – показатель эффективности терапии.

Структура модели: для проведения фармакоэкономического анализа нами предложен дизайн оценки двух подходов назначения дабигатрана: с предварительным генетическим тестированием по *rs2244613* и без него.

В соответствии с рекомендациями отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие требования» была построена модель Маркова для прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ассоциированных с ними затрат при неклапанной ФП для сравнения двух подходов к фармакотерапии дабигатраном.

Длительность одного марковского цикла в модели составляла 3 месяца, горизонт моделирования был взят на уровне продолжительности жизни моделируемых пациентов (абсорбирующее состояние – смерть).

Профиль пациентов, включённых в моделирование, соответствовал профилю участников RE-LY - РКИ эффективности и безопасности дабигатрана в дозировках 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином [44]: пациенты с неклапанной формой ФП, средний возраст 72 года, без ранее пережитого инсульта и инфаркта миокарда.

В качестве показателя эффективности (Ef) может быть использован любой из критериев, описывающих состояние здоровья пациента. Предпочтительными считаются конечные точки в виде оценки выживаемости, продолжительности жизни, инвалидизации, сохранённых лет жизни (life years gained, LYG), добавленные годы качественной жизни, обусловленные здоровьем (Quality Adjusted Life Years, QALY). В зарубежных клинико-экономических исследованиях в качестве стандартно рекомендуемого результата является стоимость года качественной жизни (QALY), однако, в России использование QALY ограничено доступностью необходимой информации (например, данные об исходах ССО в виде распределения больных по степени функциональной недостаточности, показатели качества

жизни больных и другое). По этой причине в нашем анализе в качестве критерия эффективности был выбран показатель – «дополнительные годы жизни» (LYG). LYG рассчитывался путём сложения вероятностей выживших пациентов в год:

$$LYG_{(t)} = (K_{i1(t)} + K_{i2(t)} + K_{i3(t)}) / K$$

$K_{i(t)}$ – количество пациентов, находящихся в состояниях $i1, i2, i3$ в t год лечения;

K – общее количество пациентов в когорте.

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

У пациентов из группы ГТ перед назначением дозы препарата определяли носительство полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*. По результатам теста проводилась корректировка дозы препарата: носители минорного аллеля *C* (генотипы *AC* и *CC*) начинали прием дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки, тогда как носителям *A* аллеля (*AA* генотип) снижали дозировку препарата до 110 мг 2 раза в сутки. Распределение количества носителей того или иного генотипа определялась по результатам популяционной части исследования. Моделирование проводилось для каждой изучаемой этнической группы в зависимости от частоты носительства *rs2244613* среди них.

Структура модели представлена на рисунке 6.

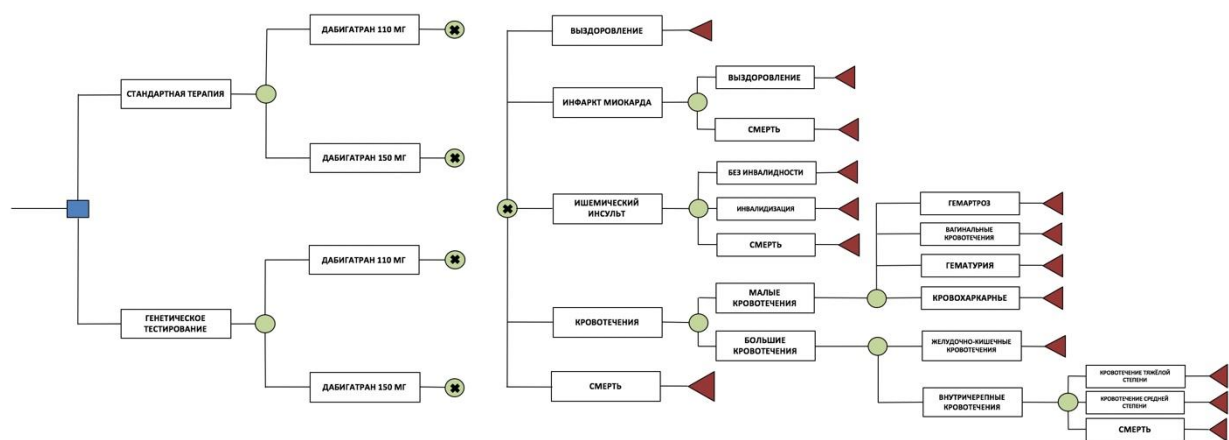


Рисунок 6. Схема марковской модели оценки экономической целесообразности проведения генетического тестирования при назначении дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП.

В каждой группе рассчитывалась частоты таких ССО, как ишемический инсульт (ИИ), геморрагический инсульт (ГИ), острый инфаркт миокарда (ОИМ), внутримозговое кровоизлияние (ВМЧ), желудочно-кишечное кровоизлияние (ЖКК) и малые кровоизлияния. Каждое осложнение соответствовало критериям исследования RE-LY [44]. Вероятность возникновения событий определяла дальнейшее участие моделируемого пациента в анализе: предполагалось, что пациенты, перенесшие инсульт, ВМЧ или ЖКК прекращают приём дабигатрана и продолжают терапию на аспирине.

В исследовании RE-LY данные о видах и распределении малых кровоизлияний по локализации не приводятся, поэтому был произведён поиск соответствующих значений частот и видов малых кровоизлияний, возникающих на фоне приёма дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП, в научной литературе [69]. Малые кровоизлияния включали гемартроз, вагинальные кровоизлияния, гематурию, кровохарканье [5, 69]. Носовые и десневые кровоизлияния не учитывались, так как система здравоохранения не

несет затрат и обычно пациенты корректируют такие кровотечения путем самолечения.

Базовое распределение частот каждого из ССО было адаптировано из данных RE-LY [44, 51]. Распределение ССО в модели не зависело от генотипа, было случайным в обеих сравниваемых группах.

Для оценки затрат системы здравоохранения и включения в экономическую модель с помощью стандартной методологии [26] были получены значения вероятностей переходов из одного состояния в другое на протяжении всех циклов:

$$P[t] = 1 - e^{-rt}$$

$P[t]$ – вероятность перехода;

r – относительный риск;

t – временной интервал (продолжительность цикла);

e – иррациональное число.

Частотные параметры ССО, развивающихся при ФП на фоне приёма дабигатрана были адаптированы из литературных источников. В таблице 13 представлены базовые значения, которые были заложены для построения модели.

Таблица 13. Базовые параметры модели

Параметры		Количество	Базовое значение	Источники
Уровень развития ССО при приёме дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки				
Ишемический инсульт		п/N/лет	0,0097	[44, 45, 99]
	поражения средней степени тяжести	%	42,5	[44]
	поражения высокой степени тяжести		40,2	
	фатальный		8,2	
Острый инфаркт миокарда		п/N/лет	0,0079	[44, 45, 48, 92]
	фатальный	п/N/лет	0,0011	[44, 48]
Внутричерепное кровоизлияние		п/N/лет	0,0031	[44, 45]
	поражения средней степени тяжести	%	54	[44, 63]
	поражения высокой степени тяжести		11	
	фатальное		35	
Желудочно-кишечные кровотечения		п/N/лет	0,0137	[44, 45, 92]

Малые кровотечения		п/N/лет	0,1203	
	Гемартроз	%	0,5	[69]
	Вагинальные кровотечения		0,7	
	Гематурия		12	
	Кровохарканье		2	
Смертность от неvasкулярных причин		п/N/лет	0,0135	[44]
Относительный риск ССО при приёме дабигатрана в дозировках 110 мг 2 раза в день vs 150 мг 2 раза в день				
ОР ишемического инсульта			1,289	[44, 45, 99]
ОР острого инфаркта миокарда			1,024	[44, 45]
ОР внутричерепных кровотечений			0,748	[44, 45]
ОР желудочно-кишечных кровотечений			0,85	[44, 45]
ОР малых кровотечений			0,878	[44, 45]

Затраты на лекарственную терапию включали стоимость оригинального препарата дабигатрана этексилата - Прадакса® (таблетки 150 мг/110 мг, 180 шт; Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Информация о стоимости лекарственного препарата определялась по данным из открытых источников в сети Интернет, содержащих информацию о розничных ценах на лекарства в г. Москве [173] (таблица 14). Все расчёты были выполнены в рублёвых ценах на 2019 год.

Таблица 14. Средняя стоимость 12 месяцев лечения одного пациента препаратом дабигатрана этексилата (Прадакса®).

Дозировка, мг	Количество капсул в упаковке, п	Средняя стоимость упаковки, руб.	Суточная доза, мг	Затраты на препарат в год, руб.
150	180	9529,1	300	37531,3
110	180	9254,3	220	38645,9

Расходы на лечение ССО, являющихся абсолютным показанием к госпитализации (ОИМ, ИИ, ГИ, ВЧК, ЖКК), рассчитаны на основе данных тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год за законченный случай стационарного лечения [16]. Стоимость амбулаторного посещения врача при развитии малых кровотечений рассчитывалась так же исходя из установленных тарифов системы ОМС (таблица 15).

Таблица 15. Затраты по тарифам системы ОМС и стоимость генетического тестирования.

Название процедуры по классификатору системы ОМС		Стоимость, руб.	Код услуги по ОМС	Примечание
Острый инфаркт миокарда осложнённый		61 322,66	69120	Затраты на стационарное лечение
Инфаркт мозга (Проведение тромболитической терапии пациентам с инфарктом головного мозга)		175 297,40	66213	Затраты на стационарное лечение
Инфаркт мозга. Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние		56 417,92	85080	Затраты на стационарное лечение
Субарахноидальное, внутримозговое и другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние		72 040,10	66200	Затраты на стационарное лечение
Желудочно-кишечное кровотечение		54 940,51	172110	Затраты на стационарное лечение
Малые кровотечения	Гемартроз	12 106,67	79120	С учётом вероятности оказания амбулаторной и стационарной помощи
	Вагинальные кровотечения	116,38	1763	С учётом визита к врачу акушеру-гинекологу
	Гематурия	124,59	1751	С учётом визита к врачу урологу
	Кровохарканье	116,88	1741	С учётом визита к врачу терапевту
Генетическое тестирование 1 пробы		237,21	-	При генотипировании 100 проб

Расходы на проведение генотипирования получены в ходе собственного расчета себестоимости генетического тестирования, проведенного на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Себестоимость включала затраты на коммерческие наборы для выделения ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Россия) и определения носительства *rs2244613* гена *CES1* («ГенТест CES1», ООО «Номотек», Россия), затраты на расходные материалы и заработную плату работников лаборатории. Амортизационные расходы оборудования и помещений не учитывались (таблица 15).

Для оценки достоверности полученных результатов и влияния неопределенности по всем переменным был выполнен вероятностный анализ

чувствительности с использованием симуляции Монте-Карло. В рамках симуляции были сделаны допущения, что финансовые затраты имеют гамма-распределение, относительные риски – нормальное распределение. Также было принято допущение, что соотношение пациентов из когорты со стандартной тактикой назначения дабигатрана без генотипирования, которым назначали дозировки 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки, подчиняется нормальному распределению. Доверительный интервал составлял 95%. Значения стоимости и эффективности в каждой группе были пересчитаны 1000 раз путем одновременного варьирования исходных параметров модели.

Моделирование и анализ чувствительности осуществлялись с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты мета-анализа

Был произведён поиск по ключевым словам. Была найдена 31 работа, посвящённая изучению полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*. После прочтения названия и резюме было удалено 5 работ, посвящённых влиянию полиморфизма *rs2244613* на метаболизм других классов препаратов. Оставшиеся 26 работ были подвергнуты тщательному анализу. После удаления обзоров и дублирующих публикаций осталось 7 работ, в которых как минимум одной из задач исследования было выявление роли носительства *rs2244613* на концентрацию и/или клинические исходы терапии дабигатраном (рисунок 7).



Рисунок 7. Схема результатов поиска для данного мета-анализа

В исследовании Dimatteo С. и соавторов [46] данные по изменению уровня равновесных концентраций были представлены в относительных

цифрах (%) без разделения, на запрос первичных данных ответ получен не был. В работе Chin P.K. и соавторов [42] значения уровней равновесных концентраций дабигатрана не были соотнесены с группами носительства определённого генотипа по *rs2244613*, на запрос ответ получен не был. По этим причинам данные исследования не были включены в мета-анализ.

Пять исследований полностью удовлетворяли условиям поиска. Отобранные работы насчитывали в общей сложности 2030 пациентов. Из них три работы представлено российскими исследованиями (Мещеряков Ю.В. и соавторы, 2017 [10]; Sychev D.A. и соавторы, 2018 [141]; Sychev D. и соавторы, 2019 [140]), одно исследование из Чехии (Tomek A. и соавторы, 2018 [149]) и одно представляет собой субисследование международного РКИ RE-LY [111]. Во всех исследованиях, кроме работы Мещерякова Ю.В. и соавторов, помимо генотипирования по *rs2244613* и регистрации возможных геморрагических осложнений, определялась равновесная концентрация дабигатрана.

Pare G. и соавторы [111] первыми провели GWAS-анализ популяции, участвовавшей в RE-LY, и обнаружили достоверную ассоциацию носительства *rs2244613* с изменением равновесных концентраций дабигатрана этексилата и безопасностью приёма препарата в сравнении с стандартной терапией варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Длительность наблюдения составляла до 36 месяцев, возраст пациентов $71,7 \pm 7,5$ лет (110 мг) и $71,9 \pm 7,6$ лет (150 мг). В качестве конечных точек безопасности использовались частоты больших и малых кровотечений. Большими кровотечениями считались случаи, когда отмечалось снижение уровня гемоглобина ниже 20 г/л, требовалось переливание 2 единиц донорской крови или кровотечение возникало в критических областях или органах организма. Все остальные случаи кровотечений считались малыми. Стоит отметить, что данные о частоте малых или больших кровотечений в работе сгруппированы относительно дозировки препарата (110 мг или 150 мг). Относительно генотипов (AA, AC или CC) частоты кровотечений сгруппированы без разделения на типы геморрагий. Результаты определения концентрации

представлены в виде средних значений ($\text{mean} \pm \text{SD}$) с разделением относительно дозировки препарата (110 или 150 мг), но без разделения относительно генотипов. Изменения равновесных концентраций в зависимости от генотипа указаны в относительных числах (в %). При запросе интересующих нас первичных данных (сгруппированных отдельно по генотипам, видам кровотечений и дозировкам) авторы отказались представить результаты в запрашиваемом формате, сославшись, во-первых, что в опубликованной работе представлены исчерпывающие данные, во-вторых, число гомозиготных носителей аллельного варианта *rs2244613* было крайне небольшим (3,4% - 58 из 1694 пациентов), поэтому данные по частоте кровотечений рекомендуется интерпретировать относительно носительства и неносительства *rs2244613*, без учёта конкретной дозировки дабигатрана и типа геморрагий. Результаты по определению концентрации дабигатрана в данном исследовании в мета-анализе не включались.

В исследовании Мещерякова Ю.В. и соавторов [10] 72 пациента с диагнозом неклапанная ФП принимали дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, средний возраст пациентов составлял $64,9 \pm 12,5$ года, длительность наблюдения от 1 месяца. За период наблюдения возникло 5 случаев гематурии и 14 случаев тромботических осложнений. Данное исследование было использовано в мета-анализе только по конечной точке безопасности.

В исследовании Tomek A. и соавторов [149] было включено 110 пациентов после эмболического инсульта, которые получали дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза в сутки, средняя длительность наблюдения составляла 19,9 месяцев, возраст пациентов $70,2 \pm 12,7$ лет. Авторы оценивали ассоциацию носительства *rs2244613* с риском развития больших кровотечений у пациентов, перенесших инсульт. Кровотечения характеризовались как большие по критериям Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH). Также в работе были приведены результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана, которые были сгруппированы в зависимости от генотипа (отдельно - AA, AC или CC) и

представлены в виде средних ($\text{mean} \pm \text{SD}$). У авторов запрашивались первичные данные по равновесной концентрации дабигатрана, но ответ получен не был. Данное исследование было включено только по конечной точке безопасности.

В фармакокинетическое исследование Sychev D.A. и соавторов [141] было включено 60 пациентов, которым после операции по протезированию коленного сустава назначали приём дабигатрана в дозировке 220 мг один раз в день, возраст пациентов составил от 31 до 81 года. Клинически значимых нежелательных лекарственных реакций (в т. ч. геморрагий) обнаружено не было, носительство *rs2244613* достоверно не ассоциировалось с повышением значений равновесной остаточной концентрации дабигатрана. По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные результатов определения концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, что были включены в мета-анализ.

В другом проспективном исследовании Sychev D. и соавторов [140], где принимало участие 96 пациентов с ФП и хронической болезнью почек (ХБП), одной из задач авторов была оценка генетических факторов (*rs2244613* гена *CES1*, *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1*), обуславливающих вариабельность концентрации дабигатрана и развитие геморрагических осложнений (большие, клинически значимые небольшие и малые кровотечения). Дозировки дабигатрана этексилата составляли 110 мг ($n=44$) или 150 мг ($n=54$) 2 раза в сутки. Средняя длительность наблюдения составляла 9,5 месяцев, возраст пациентов – $73,4 \pm 8,1$ лет. Оценка типов кровотечений проводилась по критериям ISTH. За период наблюдения в выборке было зафиксировано 14 геморрагических осложнений у 14 пациентов. Результаты определения остаточной равновесной концентрации дабигатрана были скорректированы относительной суточной дозы ЛС ($\text{mean} \pm \text{SD}$). По нашей просьбе авторы предоставили первичные данные по частоте геморрагий и результатам определения равновесной концентрации дабигатрана в соответствии с генотипами пациентов, что было использовано в мета-анализе.

В связи с некоторыми ограничениями при сборе данных для мета-анализа, малым количеством исследований, было решено, во-первых, в качестве конечной точки безопасности использовать частоту развития любых кровотечений, во-вторых, в качестве групп сравнения взять носителей (опытная группа) и неносителей (контрольная группа) аллельного варианта *rs2244613* (генотипы AC+CC и AA, соответственно).

В мета-анализ по выявлению ассоциации носительства *rs2244613* и риском развития любых кровотечений были включены работы, перечисленные в таблице 16.

Таблица 16. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и риск развития любых кровотечений

Исследование	Страна	Диагноз	Длительность наблюдения	Режим дозировки	Количество пациентов	Возраст	Генотип	
							Частота кровотечений/ всего	
							AA	AC+CC
Pare G. et al, 2013	Международное РКИ	ФП	36 месяцев	110 или 150 мг 2 раза в сутки	1692	71,8±7,6	432/1139	154/553
Мещеряков Ю.В. и др., 2017	Россия (Якутия)	ФП	от 1 месяца	150 мг 2 раза в сутки	72	64,9±12,2	2/33	3/39
Tomek A. et al, 2018	Чехия	КИ	в среднем - 19,9 месяцев	150 мг 2 раза в сутки	110	70,2±12,7	6/68	0/42
Sychev D., 2020	Россия (Москва)	ФП+ ХБП	в среднем – 9,5 месяцев	110 или 150 мг 2 раза в сутки	96	73,4±8,1	9/35	5/61

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, КИ – кардиоэмболический инсульт.

По результатам четырёх исследований (Pare G. и соавторы, 2013; Мещеряков Ю.В. и соавторы, 2015; Tomek A. и соавторы, 2018; Sychev D. и соавторы, 2020), включавших 1970 пациентов, носительство полиморфизма *rs2246613* достоверно ассоциировано со снижением на 26,8% риска развития любых кровотечений на фоне приёма дабигатрана (ОР 0,732, 95% ДИ 0,629 -

0,851; $p < 0,001$). Тест на гетерогенность не выявил достоверных различий между результатами исследований ($Q=2,183$; $p=0,535$) (рисунок 8).

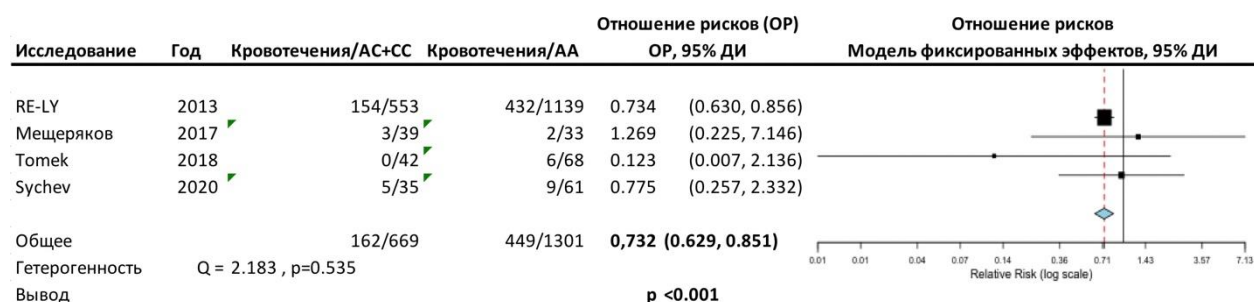


Рисунок 8. Форест-график сравнения риска развития любых кровотечений между носителями и неносителями минорного аллеля *rs2244613*.

В мета-анализ по выявлению ассоциации между носительством *rs2244613* и уровнем Css_{min} дабигатрана были включены работы две работы Sychev D.A. и соавторов [140, 141], включающих 156 пациентов. В виду того, что дозировки препарата в обеих работах использовались разные, значения Css_{min} были нормализованы относительно дозы. Ассоциация выявлялась у носителей (генотипы АС и СС) и неносителей (генотип АА) *rs2244613*. Описание исследований представлены в таблице 17.

Таблица 17. Информация о включенных в мета-анализ исследованиях: *rs2244613* и уровень Css_{min}

Исследование	Страна	Диагноз	Режим дозировки	Количество пациентов	Генотип	
					Css_{min} , нг/мл*	
					АА	АС+СС
Sychev D.A. и соавторы, 2018	Россия (Саратов)	Эндопротезирование коленного сустава	220 мг 1 раз в сутки	60	657,9±814,1	500,3±444,2
Sychev D.A. и соавторы, 2020	Россия (Москва)	ФП+ХБП	110 или 150 мг 2 раза в сутки	96	503,7±419,3	466,4±496,9

Примечание: *- скорректирована относительно суточной дозы препарата

При сравнении уровней Css_{min} между пациентами, носителями и неносителями полиморфного маркера гена *CES1*, отобранные работы включали 156 пациентов. Проверка на гетерогенность не выявила

статистически значимых различий между исследованиями ($Q=0,388$; $I^2=0\%$, $p=0,534$). Мета-анализ показал, что уровень Css_{min} недостоверно ниже у носителей аллельного варианта *C* полиморфизма *rs2244613* (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p=0,417$)* (рисунок 9). Это может быть связано с малым размером выборки и числом самих исследований, включённых в мета-анализ. Скорее всего, для достижения достаточного уровня достоверности требуется увеличение выборки.

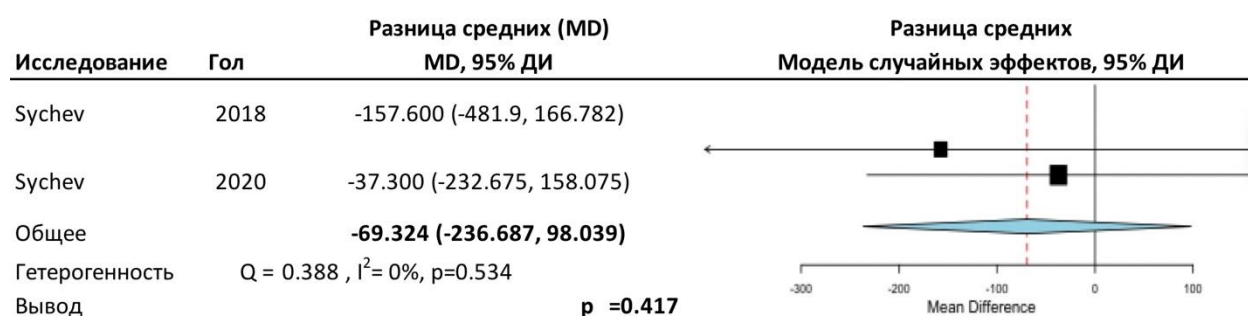


Рисунок 9. Форест-график сравнения уровней остаточных равновесных концентраций между носителями и неносителями минорного аллеля *rs2244613*.

Таким образом, в результате мета-анализ было обнаружено, что носители аллельного варианта *C* полиморфного маркера *rs2244613* имеют меньший риск развития кровотечений по сравнению с неносителями при терапии дабигатраном. Однако достоверной ассоциации носительства минорной аллели *rs2244613* со снижением плазменной концентрации дабигатрана не обнаружено. Последнее требует верификации в дальнейших исследованиях.

Эти результаты могут свидетельствовать о перспективе использования данного полиморфизма в качестве генетической детерминанты безопасности дабигатрана, например, при коррекции дозы препарата у пациентов с повышенным риском геморрагических осложнений.

3.2. Результаты популяционного исследования распространённости полиморфизма *rs2244613* среди этнических групп, проживающих в различных регионах Российской Федерации

* MD – mean difference, разница средних

Частота носительства аллелей и генотипов по *rs2244613* среди всей изученной российской популяции соответствовала равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18. Распределения аллелей и генотипов по *rs2244613* в российской популяции

	AA	AC	CC	A %	C %	χ^2	p
n	673	714	243	63,19	36,81	3,6864	0,158310
%	41,3	43,8	14,9				

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

Однако, анализ отдельных этнических групп выявил значительную вариабельность распределения данного аллельного варианта (Таблица 19, рисунок 10).

Таблица 19. Особенности распределения *rs2244613* среди 12 изучаемых этнических групп.

Этническая группа	N	Частота	Генотип			A %	C %	Соответствие распределению по закону Харди – Вайнберга	
			AA	AC	CC			χ^2	p
Русские	136	набл.	70	55	11	71,7	28,3	0,0018	0,999
		ожд.	69,9	55,2	10,9				
		%	51,5	40,4	8,1				
КАВКАЗ									
Аварцы	90	набл.	34	43	13	61,7	38,3	0,008	0,996

		ожд.	34,2	42,6	13,2				
		%	37,8	47,8	14,4				
Даргинцы	50	набл.	18	24	8			3,944 *	1,000
		ожд.	18,0	24,0	8,0	60,0	40,0	10 ⁻³¹	
		%	36,0	48,0	16,0				
Лакцы	46	набл.	24	17	5			0,504	0,777
		ожд.	23,0	19,1	4,0	70,7	29,3		
		%	52,2	37,0	10,9				
Кабардинцы	120	набл.	40	64	16			1,304	0,521
		ожд.	43,2	57,6	19,2	70,0	40,0		
		%	33,3	53,3	13,3				
Балкарцы	112	набл.	48	54	10			0,733	0,693
		ожд.	50,2	49,6	12,2	67,0	33,0		
		%	42,9	48,2	8,9				
Осетины	244	набл.	134	87	23			2,614	0,2707
		ожд.	129,1	96,8	18,1	72,7	27,3		
		%	54,9	35,7	9,4				
ПОВОЛЖЬЕ									
Марийцы	206	набл.	75	96	35			0,226	0,8933
		ожд.	73,4	99,1	33,4	59,7	40,3		
		%	36,4	46,6	17,0				
Мордва	204	набл.	113	78	13			0,022	0,9892
		ожд.	113,3	77,5	13,3	74,5	25,5		
		%	55,4	38,2	6,4				
Чуваши	238	набл.	97	104	37			1,228	0,5411
		ожд.	93,3	111,4	33,3	62,6	37,4		
		%	40,8	43,7	15,5				
СИБИРЬ и ДАЛЬНИЙ ВОСТОК									
Буряты	114	набл.	17	52	45			0,159	0,9234
		ожд.	16,2	53,6	44,2	37,7	62,3		

		%	14,9	45,6	39,5				
Нанайцы	70	набл.	3	40	27				
		ожд.	7,56	30,89	31,56	32,9	67,1	6,254	0,0438
		%	4,3	57,1	38,6				

Примечание: набл. – наблюдаемое число; ожд. – ожидаемое число.

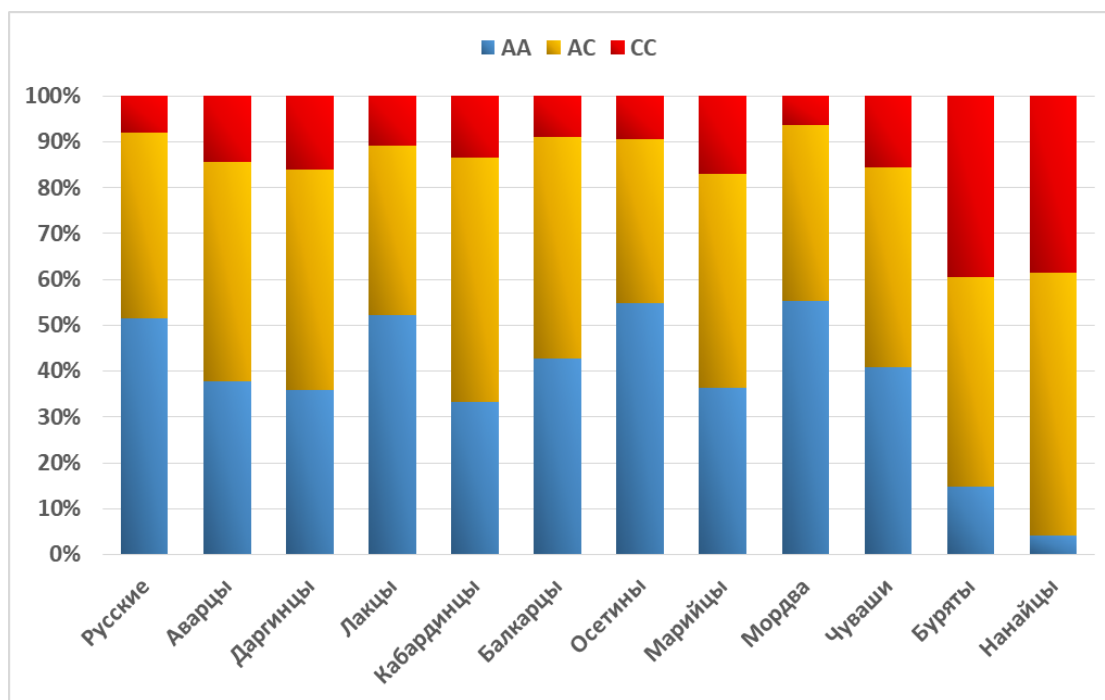


Рисунок 10. Структура носительства генотипов по *rs2244613* среди 12 изучаемых этнических групп.

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

Русский этнос является наиболее многочисленным и государствообразующим народом Российской Федерации. Русские являются представителями европеоидной расы и для них охарактеризовано распределение основных фармакогенетических маркёров: CYP2C9*2/*3, VKORC1 (с.11639G>A), CYP4F2*3, CYP2C19*2/*3/*17, ABCB1 (с.3435C>T), CYP2D6*4, SLCO1B1*5. Касательно *rs2244613* встречаемость данного

полиморфизма среди русских (28,3%) была выше относительно других европейских популяций, описанных ранее [42, 46, 110, 149] (таблица 20).

Таблица 20. Сравнительная характеристика распространённости *rs2244613* среди русских и других европейских популяций.

Исследование	Этническая принадлежность	N	Генотип (%)			Частота аллелей, %		Сравнение с русской этнической группой
			AA	AC	CC	A	C	
Dimatteo С. и соавторы [46]	Итальянцы	90	52 (57,6)	36 (40,2)	2 (2,2)	77,7	22,3	0,1555
Chin Р.К. и соавторы [42]	Новозеландцы	52	38 (73,1)	12 (23,1)	2 (3,8)	84,7	15,3	0,0108
Nelveg-Kristensen К.Е. и соавторы [110]	Датчане	86	79 (91,9)	7 (8,1)	0 (0,0)	95,9	4,1	<0,0001
Tomek А. и соавторы [149]	Чехи	110	68 (61,8)	37 (33,6)	5 (4,6)	78,6	21,4	0,0946

Примечание: в [46], [42] были включены пациенты с неклапанной ФП, в [110] – пациенты с хронической сердечной недостаточностью, в [149] – после эмболического инсульта.

Относительно высокая частота *rs2244613* среди русских в нашем исследовании соответствует значениям, полученным в исследовании Мирзаева К.Б. и соавтором, изучавшим ассоциацию носительства *rs2244613* с резистентностью к клопидогрелу у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и процедуру чрескожного коронарного вмешательства. Все 81 пациент, включённых в исследование, принадлежали к русской этнической группе из Московского региона, а частота носительства *rs2244613* составляла 28,4%, хотя распределение генотипов в выборке не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=6,131$; $p=0,046$) [11].

В отличие от русских народы Кавказского региона отличает более компактная область проживания. Северный Кавказ – пример региона, где географический фактор может играть существенную роль на формирование генетической структуры местного населения [36, 162]. Здесь проживают представители черкесского этноса (адыгейцы, кабардинцы, черкесы), карачаевцы, балкарцы, осетины, чеченцы, ингуши, многочисленные народы Дагестана. Горный ландшафт, относительная изолированность от основных торговых путей, религиозная разобщённость, незначительное смешение с соседними народами в виду национальных устоев и традиций, отсутствие языка межнационального общения – факторы определяющую генетическую вариабельность кавказских этносов.

Среди этнических групп, проживающих на территории Дагестана, аварцев, даргинцев и лакцев, распределение *rs2244613* было: 38,3%, 40,0% и 29,3%, соответственно. Статистически значимых различий между группами не обнаружено. По сравнению с русскими частота аллельного варианта *rs2244613* была достоверно выше у аварцев и даргинцев ($p < 0,05$), и была примерно равной у лакцев (таблица 21).

Таблица 21. Попарное сравнение частоты носительства *rs2244613* среди аварцев, даргинцев, лакцев и русских.

Этническая группа	Аварцы	Даргинцы	Лакцы
Русские	0,0309	0,0332	0,8940
Аварцы	-	0,7992	0,1798
Даргинцы	-	-	0,1322

Следующими этническими группами, включёнными в наше исследование, были кабардинцы, балкарцы и осетины – народы, проживающие в центральном регионе Северного Кавказа на территориях Кабардино-Балкарской Республики и Республики Северная Осетия - Алания.

Каждый из этносов отличает наличие собственного языка и различие религий, исповедующихся народами, что обуславливает их относительную генетическую изолированность.

Аллель С наиболее часто встречался среди кабардинцев – 40%, и реже среди балкарцев и осетин – 33% ($p>0,05$) и 27,3% ($p<0,05$), соответственно. Распространённость *rs2244613* у балкарцев и осетин была близка к частоте среди русских (таблица 22).

Таблица 22. Попарное сравнение частоты носительства *rs2244613* среди кабардинцев, балкарцев, осетин и русских.

Этническая группа	Кабардинцы	Балкарцы	Осетины
Русские	0,0066	0,2811	0,7997
Кабардинцы	-	0,1241	0,0007
Балкарцы	-	-	0,1308

Следует отметить, что в сравнении с другими европейскими народами среди жителей Северного Кавказа носительство данного полиморфизма было значительно выше.

Поволжье является ещё одним мульти-этническим регионом России. Исторически территории в бассейнах рек Волга и Кама являлись местом интенсивного межэтнического и культурного взаимодействия групп различного происхождения. Здесь проживают народы тюркской (татары, башкиры, чувашы) и финно-угорской групп (удмурты, марийцы, мордва), преимущественно относящихся к европеоидной расе.

Среди поволжских этнических групп, включённых в исследование, частота носительства аллеля С соответствовала 40,3% у марийцев, 25,5% у мордвы и 37,4% у чувашей, что было так же выше относительно других европейских популяций. По сравнению с русскими частота аллеля С была

достоверно выше у марийцев и чувашей ($p < 0,05$), и относительно немного отличалась от мордвы (таблица 23).

Таблица 23. Попарное сравнение частоты носительства *rs2244613* среди марийцев, мордвы, чувашей и русских.

Этническая группа	Марийцы	Мордва	Чуваши
Русские	0,0014	0,4264	0,0129
Марийцы	-	<0,0001	0,4073
Мордва	-	-	0,0002

Сибирь и Дальний Восток от других национально гетерогенных регионов России отличает присутствие большого количества различных малых этносов, относящихся к монголоидной расе. Огромные территории, несоразмерное распределение малых популяций этих регионов при общей низкой плотности населения в 3 человека на 1 км² приводит к тому, что автохтонные группы остаются антропологически, лингвистически и генетически отличными друг от друга [98]. Буряты и нанайцы как представители коренных народов этих регионов были включены в наше исследование.

Различий в частоте выявления аллельного варианта *C* между бурятами и нанайцами не обнаружено. Частота носительства данного полиморфизма среди данных этнических групп (62,3% и 67,1% соответственно) была значительно выше по сравнению с русскими и другими европейскими популяциями, в том числе, включёнными в данное исследование. Этот аспект объясняется тем, что буряты и нанайцы относятся к монголоидной расе, в которой этот аллель встречается наиболее часто (около 60%) [171].

Сравнительный анализ этнических групп между собой и отдельно с европейскими популяциями из исследований RE-LY [111], Dimatteo C. [46], Chin P.K. [42], Nelveg-Kristensen K.E. [110] и Tomek A. [149] подтверждают,

что российскую популяцию характеризует значительная гетерогенность по частоте носительства *rs2244613* (таблица 24).

Таблица 24. Парное сравнение частоты аллелей полиморфизма *rs2244613* в двенадцати изучаемых группах (значение p).

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

3.3. Результаты клинико-экономического анализа модели назначения дабигатрана с предварительным генетическим тестированием и без него

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

В исследовании RE-LY [44] при приёме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки при эффективности, сопоставимой с варфарином, у дабигатрана имелось существенное преимущество в безопасности: более низкая частота крупных и внутричерепных кровотечений, в том числе и геморрагических инсультов. Дозировка 150 мг 2 раза в сутки превосходила варфарин по эффективности: снижение риска геморрагического и ишемического инсульта, системных тромбоэмболий. С другой стороны, при приёме более высокой дозы дабигатрана общая частота крупных кровотечений существенно не отличалась от варфарина.

Вместе с тем, на риски развития кровотечений при приёме дабигатрана может влиять носительство полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*. У носителей аллельного варианта *rs2244613* отмечается достоверное снижение риска любых кровотечений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55-0,82; $p=7\times10^{-5}$) и тенденция к снижению риска больших кровотечений (ОР 0,66; 95% ДИ 0,43–1,01) [111].

С другой стороны в популяционной части нашего исследования было показано, что распределение данного аллельного варианта в российской популяции носит значительный гетерогенный характер, что может отражаться на профиле безопасности дабигатрана у различных этнических групп.

Нами была построена клинико-экономическая модель для оценки экономической целесообразности фармакогенетического подхода к назначению дабигатрана.

Исходя из результатов фармакогенетического исследования Page G. и соавторов, что носительство аллели С полиморфизма *rs2244613* ассоциировано с более безопасным профилем дабигатрана, в базовом

сценарии модели было заложено, что повешенная дозировка дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки назначалась носителям маркёра, тогда как дозировка 110 мг 2 раза в сутки – неносителям.

Для сравнения подходов к назначению дабигатрана с предварительным генетическим тестированием по *rs2244613* и без него было принято допущение, что в каждой этнической группе количество носителей аллели *C* соответствовало значению частоты носительства данного полиморфизма (таблица 25).

Таблица 25. Количество моделируемых пациентов в каждой группе в зависимости от генотипа

Этническая группа	Носители <i>C</i> аллели (генотип - <i>AC+CC</i>)	Неносители <i>C</i> аллели (генотип - <i>AA</i>)
Дозировка (мг 2 раза в сутки)	150	110
Русские	28	72
Аварцы	38	62
Даргинцы	40	60
Лакцы	29	71
Кабардинцы	40	60
Балкарцы	33	67
Осетины	27	63
Марийцы	40	60
Мордва	25	75
Чуваши	37	63
Буряты	62	38
Нанайцы	67	33

В моделируемых популяциях из 100 пациентов из ГТ медицинские затраты на профилактику и терапию осложнений на фоне ФП были ниже по

сравнению со стандартной тактикой во всех этнических группах, кроме групп бурят и нанайцев. Однако применение предварительного генетического тестирования по *rs2244613* было связано с более низкими значениями показателя эффективности («дополнительных лет жизни», LYG) (таблица 26).

Таблица 26. Значения показателей затрат, эффективности и коэффициента CER

Стратегия	Этническая группа	N носителей <i>rs2244613</i>	Затраты (руб)	Эффективность (LYG в среднем)	CER
Стандартная терапия	-		26 092 406	7,37	3 538 406
Генетическое тестирование	Русские	28	25 836 520	7,30	3 538 206
	Аварцы	38	25 963 614	7,33	3 539 767
	Даргинцы	40	25 989 032	7,34	3 540 078
	Лакцы	29	25 849 229	7,31	3 538 363
	Кабардинцы	40	25 989 032	7,34	3 540 078
	Балкарцы	33	25 900 067	7,32	3 538 988
	Осетины	27	25 823 810	7,30	3 538 049
	Марийцы	40	25 989 032	7,34	3 540 078
	Мордва	25	25 798 391	7,29	3 537 735
	Чуваши	37	25 950 904	7,33	3 539 612
	Буряты	62	26 268 639	7,41	3 543 459
	Нанайцы	67	26 332 186	7,43	3 544 218

Для окончательной оценки различных тактик назначения дабигатрана для каждой из этнических групп были рассчитаны показатели приращения эффективности затрат (ICER) [19]:

$$ICER = (Cost_1 - Cost_2) / (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

$Cost_1$ – затраты при использовании 1-го метода;

$Cost_2$ – затраты при использовании 2-го метода;

Ef_1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода;

Ef_2 – эффективность лечения при использовании 2-го метода.

Результаты расчёта инкрементальных показателей и ICER приведены в таблице 27 и рисунке 11.

Таблица 27. Инкрементальные показатели и ICER модели для каждой из изучаемых этнических групп

Стратегия	Этническая группа	Инкрементальные		ICER
		Затраты (руб)	Эффективность (LYG в среднем)	
Стандартная терапия	-	26 092 406	7,37	-
Генетическое тестирование	Русские	-255 886	-0,07	3 558 740
	Аварцы	-128 792	-0,04	3 283 827
	Даргинцы	-103 373	-0,03	3 162 865
	Лакцы	-243 177	-0,07	3 543 031
	Кабардинцы	-103 373	-0,03	3 162 865
	Балкарцы	-192 339	-0,06	3 461 712
	Осетины	-268 595	-0,08	3 573 083
	Марийцы	-103 373	-0,03	3 162 865
	Мордва	-294 014	-0,08	3 598 328
	Чуваши	-141 501	-0,04	3 330 351
	Буряты	+ 176 233	+0,04	4 493 444
	Нанайцы	+ 239 780	+0,06	4 315 560

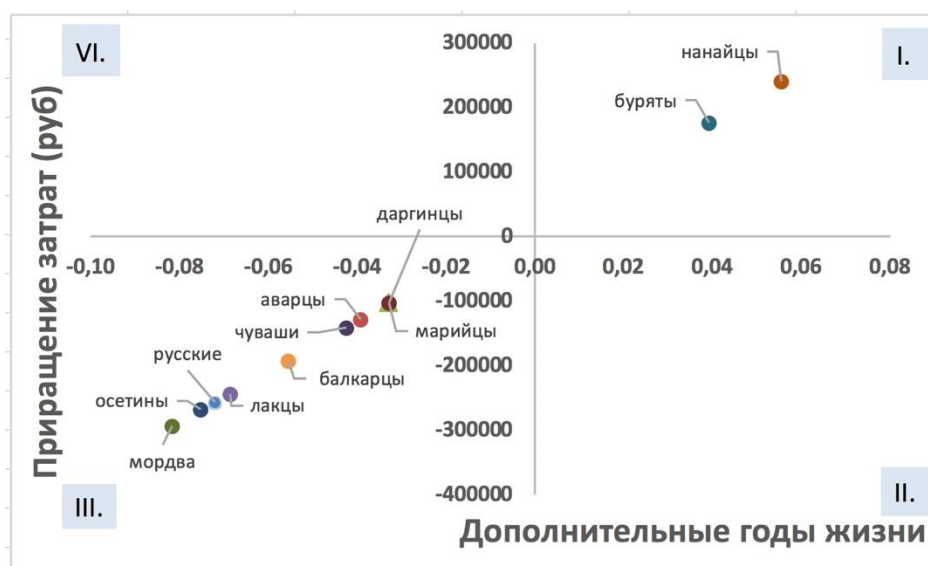


Рисунок 11. Схема результатов моделирования на системе координат «затраты – эффективность».

Как видно из рисунка 11 точки пересечения разницы затрат и разницы эффективности для этнических групп русских, аварцев, даргинцев, лакцев, кабардинцев, балкарцев, осетин, марийцев, мордвы и чуваш лежат в III квадранте, то есть подход с предварительным генотипированием по *rs2244613* дешевле, но менее эффективен: технология экономит ресурсы в ущерб здоровью пациентов. Можно сделать вывод, что в данных этнических группах генотипирование будет нецелесообразным с позиции анализа «затраты-эффективность».

С другой стороны, в этнических группах бурят и нанайцев, где носительство *rs2244613* было относительно высоким (62,3% и 67,1%, соответственно) точки пересечения разницы затрат и разницы эффекта находятся в I квадранте, что подразумевает, что оцениваемая технология эффективнее, но более затратная. В этом случае целесообразность внедрения зависит от того, какую величину ICER общество готово профинансировать [13]. Для этого, согласно рекомендациям по проведению клинко-экономических исследований, показатель ICER необходимо сравнить с «порогом готовности платить» (willingness-to-pay threshold, ПГП), которая

показывает, сколько общество готово заплатить для достижения определённого эффекта:

$$\text{ПГП} = (3 \cdot \text{ВВП} / N), \text{ где}$$

ВВП – внутренний валовый продукт страны;

N – численность населения страны.

С учётом наиболее актуальной на время проведения анализа величины ВВП (1,658 трлн. \$) [168] и численности населения страны (за 2018 год - 146,88 млн чел) [172] ПГП в России составил 2 123 554 рублей.

Значения ICER анализируемой технологии для бурят и нанайцев было выше по сравнению с ПГП. Сравнение значений ICER показало, что применение предварительного генотипирования при назначении дабигатрана при текущем уровне ПГП будет приемлемым (λ) в 11,7% и 15,9% случаев у бурят и нанайцев, соответственно. Кривые приемлемости затрат-эффективности (cost effective acceptability curve, CEAC) для групп представлены на рисунках 12 и 13.



Рисунок 12. Кривая приемлемости затрат-эффективности подхода с предварительным генотипированием в бурятской этнической группе при заданном уровне ПГП.

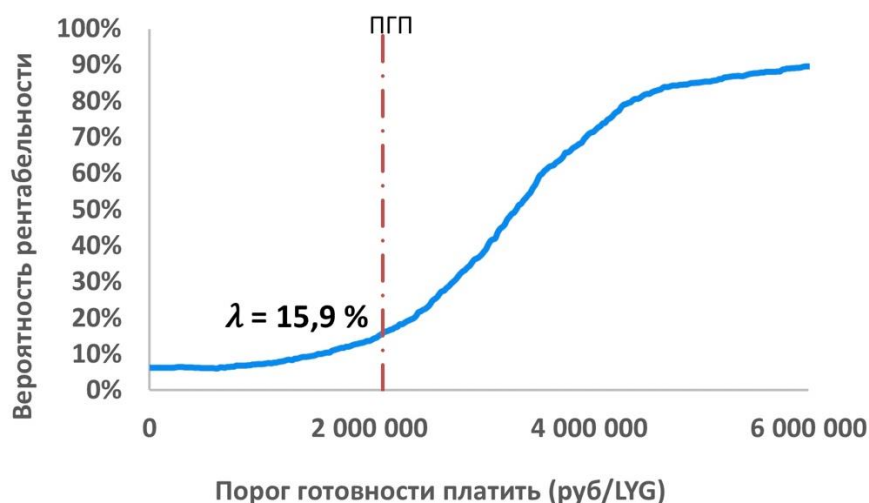


Рисунок 13. Кривая приемлемости затрат-эффективности подхода с предварительным генотипированием в нанайской этнической группе при заданном уровне ПГП.

Таким образом, мы можем заключить, что в общей популяции пациентов с ФП использование генотипирования по полиморфизму *rs2244613* в группах бурят и нанайцев менее экономически эффективно, чем сравниваемая стандартная тактика назначения дабигатрана без генотипирования.

Вероятностный анализ чувствительности с учётом частоты *rs2244613* в этнических группах показал достаточную стабильность результатов данного фармакоэкономического анализа. Распределение показателей «дополнительных лет жизни» и изменения приращения затрат для каждой из этнических групп представлены на рисунках 16 - 27 в Приложении 2.

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

Применение антикоагулянтной терапии повышает риски развития кровотечений, что особенно важно учитывать у пациентов старческого возраста (≥ 80 лет), пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов

≥ 3 по шкале HAS-BLED), с умеренной почечной недостаточностью (КК 30 – 50 мл/мин), одновременно принимающих ингибиторы Р-гликопротеина [159] и пациентов с сахарным диабетом [29].

С одной стороны, у пациентов с высоким риском кровотечений по решению врача может назначаться сниженная дозировка дабигатрана [18, 136], что должно приводить к смещению баланса эффективность/безопасность в сторону последнего. С другой стороны, носительство *rs2244613* приводит к снижению на 27% относительного риска кровотечений (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,63–0,86) [111].

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

(1) Для моделируемой когорты пациентов с умеренной почечной недостаточностью наша гипотеза заключалась в том, что пациенты являющиеся носителями *rs2244613* могут получать стандартную дозировку дабигатрана в 150 мг 2 раза в день при сохранении оптимального баланса эффективность/безопасность за счёт носительства полиморфизма. Вводные параметры для моделируемых когорт пациентов с умеренной почечной недостаточностью были взяты из исследований Hijazi Z. и соавторов [70, 71], посвящённых изучению клинических исходов применения дабигатрана в РКИ RE-LY в зависимости от почечной функциональной активности. В работах [70, 71] показано, что частота инсультов, тяжёлых кровотечений и смертность увеличиваются с ухудшением почечной функции. В связи с этим, базовые параметры марковской модели относительно частоты инсультов, больших кровотечений (ВЧК и ЖКК) и смертности были изменены как исходы, в

наибольшей степени, зависящие от функциональной активности почек [70, 71] (см таблицу 28). Базовая схема модели сравнения подходов с предварительным генотипированием и без него изменена не была (см. рисунок 6).

Таблица 28. Изменения в базовых параметрах марковской модели

Параметры	Количество	Базовое значение	Источники
Уровень развития ССО при приёме дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки			
Ишемический инсульт	n/N/лет	0,012	[70, 71]
Внутричерепное кровоотечение	n/N/лет	0,004	[70, 71]
Желудочно-кишечные кровоотечения	n/N/лет	0,029	[70, 71]
Относительный риск ССО при приёме дабигатрана в дозировках 110 мг 2 раза в день vs 150 мг 2 раза в день			
ОР ишемического инсульта		1,366	[70, 71]
ОР внутричерепных кровоотечений		0,647	[70, 71]
ОР желудочно-кишечных кровоотечений		0,872	[70, 71]

Результаты расчётов инкрементальных показателей стоимости, эффективности и ICER показали, что только в этнических группах бурят и нанайцев подход с предварительным генотипированием связан с увеличением эффективности (см. Таблицу 29).

Таблица 29. Инкрементальные показатели модели для пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Стратегия	Этническая группа	Инкрементальные		ICER
		Затраты (руб)	Эффективность (LYG в среднем)	
Стандартная терапия	-	26 862 317	7,04	-
Генетическое тестирование	Русские	-504 884	-0,10	5 010 983
	Аварцы	-332 537	-0,06	5 941 302
	Даргинцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Лакцы	-487 649	-0,10	5 065 067

	Кабардинцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Балкарцы	-418 710	-0,08	5 343 222
	Осетины	-522 118	-0,11	4 961 502
	Марийцы	-298 068	-0,05	6 340 059
	Мордва	-556 587	-0,11	4 874 184
	Чуваши	-349 772	-0,06	5 786 238
	Буряты	+ 81 093	+0,05	1 574 217
	Нанайцы	+ 167 266	+0,07	2 263 235

Разница в показателе эффективности из расчёта на одного пациента, принимающего дозировку 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки, составила у носителей *rs2244613* - 0,44 LYG, у неносителей – 0,45 LYG в пользу большей дозы. В то же время в когорте, где генотипирование не проводилось, разница составила – 0,55 LYG. Данный факт позволяет предположить, что увеличение эффективности у моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью и снижение разницы в эффективности между дозировками может достигаться за счёт индивидуализации подбора дозировки дабигатрана на основе знания о носительстве *rs2244613* (см. Таблицу 30).

Таблица 30. Разница в моделируемой эффективности между дозировками дабигатрана в зависимости от носительства *rs2244613* у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Стратегия	Носительство <i>rs2244613</i>	Дозировка (мг 2 раза в сутки)	Разница в эффективности (LYG)
Стандартная терапия	генотипирование не проводится	150	0,55
		110	
Генетическое тестирование	+	150	0,44
	+	110	
	-	150	0,45

	-	110	
--	---	-----	--

Значение ICER для бурят было ниже ПГП, для нанайцев – немного выше ПГП. Кривая приемлемости затрат-эффективности показала, что у бурят при текущем уровне ПГП применение технологии будет приемлемым (λ) в 86,2% случаев. У нанайцев применение технологии будет приемлемым (λ) в 65% случаев. Кривые приемлемости представлены на рисунках 14 и 15.

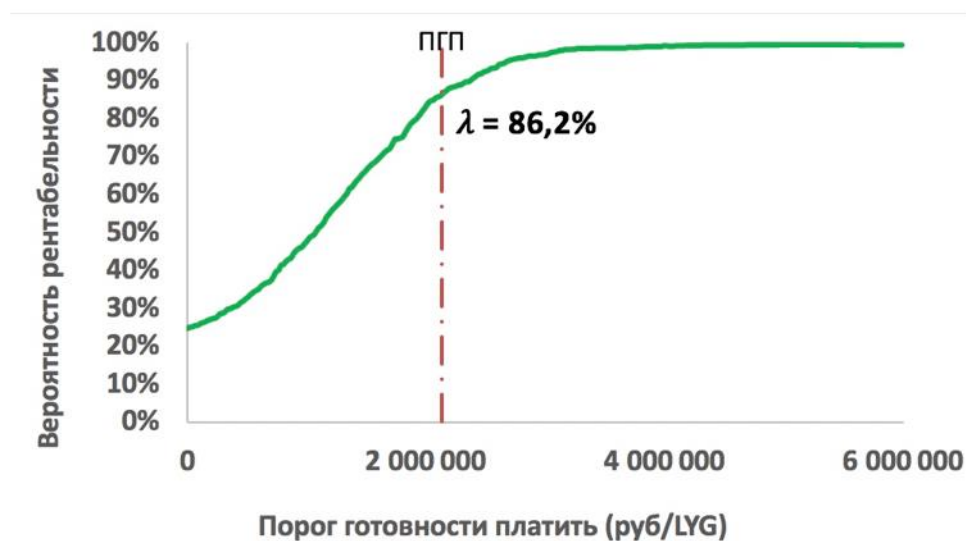


Рисунок 14. Кривая приемлемости затрат-эффективности подхода с предварительным генотипированием в моделируемой когорте пациентов с умеренной почечной недостаточностью для бурятской этнической группы при заданном уровне ПГП.

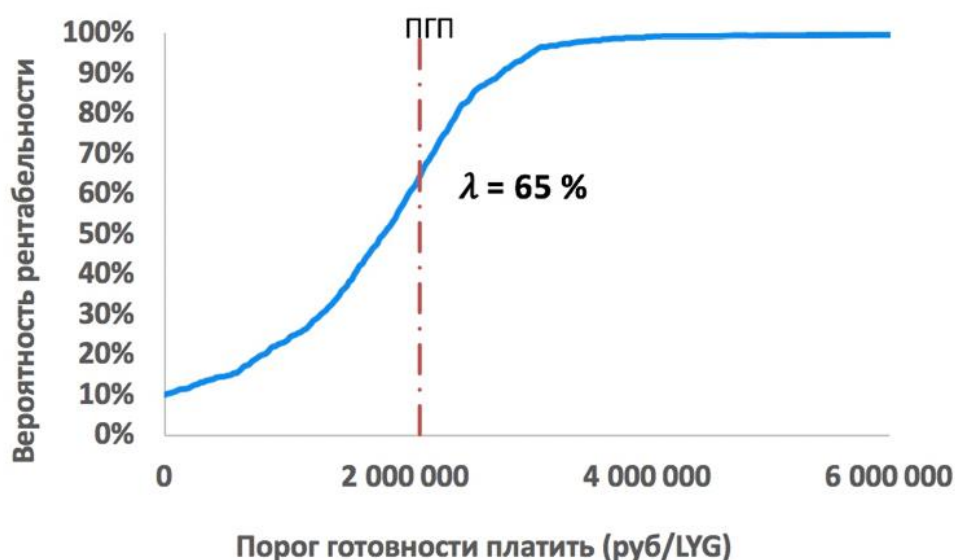


Рисунок 15. Кривая приемлемости затрат-эффективности подхода с предварительным генотипированием в моделируемой когорте пациентов с умеренной почечной недостаточностью для нанайской этнической группы при заданном уровне ПГП.

Вероятностный анализ чувствительности с учётом частоты *rs2244613* в этнических группах показал достаточную стабильность результатов моделирования. Распределение показателей «дополнительных лет жизни» и изменения приращения затрат в моделируемой когорте пациентов с умеренной почечной недостаточностью для каждой из этнических групп представлены на рисунках 28 - 39 в Приложении 2.

Моделирование показало, что с фармакоэкономической точки зрения у данной группы пациентов возможное безопасное назначение повышенной дозировки дабигатрана приемлемо при частоте носительстве *rs2244613* в популяции от 58%. Соответственно, высокая частота носительства *rs2244613* сопровождается более частым назначением повышенной дозировки дабигатрана с более высокой стоимостью. При этом при текущем уровне ПГП с увеличением частоты носительства *rs2244613* приемлемость (λ)

генотипирования в конкретной популяции будет снижаться за счёт увеличения расходов на лекарственное обеспечение (см. Таблицу 31).

Таблица 31. Зависимость уровня λ от частоты носительства *rs2244613*

Частота носительства <i>rs2244613</i>	Приемлемость (λ)
58 – 65%	96 – 73%
65 – 70%	73 – 57%
70 – 80%	57 – 39%
80 – 90%	39 – 33%
90 – 99%	33 – 30%

(2) В связи с тем, что у пожилых пациентов повышение экспозиции препарата часто обусловлено нарушением функций почек, у данной группы пациентов применение неадаптированной дозы дабигатрана может приводить к чрезмерному риску возникновения тромбоэмболических осложнений или тяжелых кровотечений. Показано, что у пожилых людей (≥ 75 лет) с ФП, принимающих дабигатран, риск ВЧК ниже, но риск ЖКК выше по сравнению с варфарином независимо от дозировки препарата [51]. На данный момент рекомендованная инструкцией по медицинскому применению доза дабигатрана для пациентов с ФП старше ≥ 80 лет составляет 110 мг 2 раза в сутки.

В нашей модели гипотеза заключалась в том, что пожилые пациенты ≥ 80 лет, являющиеся носителями минорной аллели *rs2244613*, могут получать стандартную дозировку дабигатрана в 150 мг 2 раза в день и таким образом сохранять оптимальный баланс эффективности/безопасности за счёт

носительства полиморфизма. Вводные данные для моделируемых когорт пожилых пациентов были адаптированы из РКИ RE-LY, но с учётом изменения возраста пациентов - от 80 лет. Базовая схема модели сравнения подходов с предварительным генотипированием и без него изменена не была (см. рисунок 6).

Разница в показателе моделируемой эффективности между дозировками 150 мг или 110 мг 2 раза в сутки на одного пациента у носителей *rs2244613* составила 0,26 LYG, у неносителей 0,28 LYG - в пользу большей дозировки; в когорте у пациентов без генотипирования разница составила 0,38 LYG. Здесь так же можно отметить снижение разницы в показателе эффективности между дозировками за счёт индивидуализации подбора дозировки дабигатрана на основе генотипирования по *rs2244613* (см. Таблицу 33).

Таблица 32. Разница в моделируемой эффективности между дозировками дабигатрана в зависимости от носительства *rs2244613* у пациентов ≥ 80 лет.

Стратегия	Носительство <i>rs2244613</i>	Дозировка (мг 2 раза в сутки)	Разница в эффективности (LYG)
Стандартная терапия	генотипирование не проводится	150	0,38
		110	
Генетическое тестирование	+	150	0,26
	+	110	
	-	150	0,28
	-	110	

Результаты расчётов инкрементальных показателей стоимости, эффективности и ICER показали, что в большей части этнических групп применение генотипирования ассоциировалось со снижением затрат при одновременном снижении эффективности терапии (см. Таблицу 34).

Таблица 33. Инкрементальные показатели модели для пациентов в возрасте ≥ 80 лет.

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

Исключением являлись буряты и нанайцы, однако, вероятностный анализ чувствительности показал, что приращение в эффективности и изменение затрат в данных группах были нестабильными.

Таким образом, можно заключить, что применение предварительного генотипирование по *rs2244613* для персонализации режима дозирования дабигатраном у пациентов с ФП в возрасте старше 80 лет не приводит ни к стабильному увеличению эффективности терапии, ни к значительной экономической выгоде оцениваемой технологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует единых принципов выбора антикоагулянтов из группы ПОАК у пациентов с неклапанной ФП. Ведётся активная разработка подходов к индивидуальному выбору между ПОАК на основе особенностей конкретного пациента и характеристик препарата.

Вместе с тем, дабигатран остаётся единственным ПОАК, снижающим риск ишемических инсультов, что, казалось бы, может предопределить выбор препарата [12]. Однако, антикоагулянтная терапия – это всегда баланс эффективности и безопасности. И, именно вопросы безопасности фармакотерапии определяют главный вектор персонализации применения антикоагулянтов.

Рекомендации по подбору доз дабигатрана различаются в зависимости от региона. Так, инструкция дабигатрана от ЕМА в зависимости от групп пациентов рекомендует дозировки 75 мг, 110 мг или 150 мг [170], тогда как FDA признает только 75 мг и 150 мг [169]. В России инструкция по медицинскому применению схожа с ЕМА [5] (таблица 35).

Таблица 34. Зарегистрированные дозировки дабигатрана в ЕС, США и РФ

Характеристика	ЕМА	FDA	РФ
Стандартная терапия	150 мг	150 мг	150 мг
Возраст >80	110 мг*	Не оговорено	110 мг*
Клиренс креатинина 30-50 мл/мин	150 мг***	150 мг*	110 мг
Клиренс креатинина <30 мл/мин	Противопоказано	75 мг**	Противопоказано
Приём ингибиторов Р-гликопротеина	Оговорено [§]	Следует избегать совместного приёма	Оговорено [§]

Примечание: все дозировки указаны из расчёта 2 раза в сутки; * - снижение до 75 мг 2 раза в сутки при совместном приёме с ингибиторами Р-гликопротеина; ** - отменить при приёме с ингибиторами Р-гликопротеина; *** - может быть снижена до 110 мг 2 раза в сутки у пациентов с риском кровотечений; может быть снижена до 75 мг 2 раза в сутки у пациентов после ортопедических операций; \$ - противопоказан одновременный приём с ингибиторами Р-гр такими, как кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, такролимус и дронедазон. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами Р-гр такими, как амиодарон, хинидин, верапамил и тикагелор.

Наличие выбора различных дозировок дабигатрана даёт возможность «управления рисками» [18], персонализируя подход, исходя из нужд и состояния здоровья конкретного больного. Возможность выбора дозы дабигатрана позволяет обеспечить снижение риска инсульта при неклапанной ФП, предотвратить развитие ТГВ и/или ТЭЛА, уменьшить вероятность больших кровотечений [1, 18]. Данный аспект остаётся также крайне актуальным для пациентов, которым прописана длительная/пожизненная антикоагулянтная терапия [1].

Однако некоторые авторы ставят под сомнение текущие рекомендации по дозированию дабигатрана в виду широкой вариабельности фармакологического ответа на дабигатран между пациентами, что создает риск развития НЛР (главным образом, кровотечений) и снижения эффективности лечения при использовании одинаковой дозы для большинства пациентов [49, 41, 118, 160].

Генетические особенности вносят существенный вклад в вариабельность фармакологического ответа пациента на препарат. Недавние исследования выявили, что помимо веса, функционального состояния почек и других клинических характеристик пациента, индивидуальный ответ на терапию дабигатраном могут определяться и генетическими факторами. Полиморфизм *rs2244613* гена *CES1* пока остаётся единственной генетической детерминантой с доказанной ассоциацией со снижением остаточной

равновесной концентрацией препарата и пониженным риском развития кровотечений.

Нами был проведен мета-анализ исследований о взаимосвязи носительства *rs2244613* с уровнем концентрации дабигатрана и с риском развития кровотечений. Проведение мета-анализа было обусловлено отсутствием однозначного ответа о связи *rs2244613* с данными показателями, продемонстрированного в различных исследованиях. Как оказалось, по результатам мета-анализа носители аллельного варианта *C* имеют на 26,8% ниже риск развития любых кровотечений на фоне приёма дабигатрана (OR 0,732, 95% ДИ 0,629 - 0,851; $p < 0,001$). Однако связи снижения риска кровотечений с уровнем концентрации дабигатрана не обнаружено: статистически значимого снижения равновесной остаточной концентрации дабигатрана у носителей *rs2244613* не выявлено (MD -69,324, 95% ДИ -236,687 – 98,039; $p = 0,417$). Вместе с тем, очевидно, что по сравнению с другими работами, включёнными в мета-анализ, наибольший вес имело субисследование RE-LY [111]. Этот факт подчёркивает необходимость проведения дополнительных фармакогенетических исследований по дабигатрану с увеличением размера выборки и повышением качества самих исследований.

Во множествах фармакогенетических исследованиях выявлено, что носительство генетических детерминант носит выраженный расово-этнический характер, что может определять разную чувствительность к препарату у представителей этнических групп: одна и та же дозировка у части популяций вызовет должный эффект, у другой части может привести к недостаточной эффективности, у третьей приведёт к развитию НЛР. Данный аспект крайне важен на фоне антикоагулянтной терапии.

В нашем исследовании впервые изучались этнические особенности распределения полиморфизма *rs2244613* среди популяций, проживающих в

мульти-этнических регионах России: Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока. Была обнаружена, высокая гетерогенность данного маркера между изученными этническими группами. Наиболее высокие значения распространённости аллеля были обнаружены в монголоидных популяциях бурят и нанайцев (62,3% и 67,1%, соответственно). При этом частота маркера среди изучаемых групп статистически значимо отличалась от референтных европейский популяций из литературных источников [42, 46, 110, 111, 149]: в российских популяциях распределение *rs2244613* было в среднем выше по сравнению с европейскими.

В условиях развивающейся экономики и ограниченных денежных ресурсов в системе здравоохранения в России изучение частоты носительства полиморфных генов является неотъемлемым условием развития и имплементации принципов персонализированной медицины. Так, решение о необходимости генетического тестирования для персонализации терапии может приниматься в зависимости от этнической принадлежности пациента, что исключает необходимость повсеместного тестирования пациентов. Примером успешного внедрения принципов предварительного генетического тестирования может служить назначение варфарина в зависимости от генотипа пациента по *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2* [81, 143], клопидогрела – в зависимости от генотипа по *CYP2C19* [132]. Ведутся активные работы по исследованию этнических особенностей распределения данных полиморфизмов, что также может сыграть свою роль при оценке целесообразности внедрения предварительного генетического тестирования в зависимости от популяции конкретного региона.

Оценка экономической целесообразности генотипирования по *rs2244613* при назначении дабигатрана была проведена на марковской модели с двумя гипотетическими группами: с проведением генетического тестирования и без него. Было показано, что в общей популяции носительство минорного аллеля

rs2244613 и ассоциированные с этим риски геморрагические осложнений у пациентов с ФП с позиции анализа «затраты-эффективность» не являются определяющими факторами при решении вопроса о внедрении предварительного генотипирования по данному маркёру независимо от частоты распределения полиморфизма. Так, возможный положительный эффект в виде приращения сохранённых лет жизни при сравнении подходов был продемонстрирован только для бурятской (% C = 62,3%) и нанайской (% C = 67,1%) этнических групп. Однако, связанное с этим приращение затрат превышает порог, который общество готово заплатить за достижения дополнительной эффективности, что делает подход менее эффективной, чем стандартный без генетического тестирования.

Вместе с тем, моделирование показало, что у пациентов с умеренным нарушением функциональной активности почек назначение более высокой дозировки дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки при сохранении относительной безопасности может являться экономически приемлемым. Индивидуализация дозирования дабигатрана в зависимости от носительства минорного аллельного варианта *rs2244613* сопровождается снижением разницы показателя эффективности LYG между дозами препарата: при отсутствии генотипирования – 0,55 LYG; при проведении генотипирования у носителей - 0,44 LYG, у неносителей - 0,45 LYG в пользу большей дозы. При этом, на приемлемость использования генотипирования в различных популяциях сильно влияет текущий уровень ППП, зависящий от ВВП страны.

В когорте пациентов пожилого возраста (старше 80 лет) фармакоэкономический анализ не выявил достоверных преимуществ использования фармакогенетического подхода при назначении дозировки дабигатрана по сравнению со стандартным без генотипирования: результаты моделирования были нестабильными.

Фармакоэкономическое моделирование показало, что на данном этапе приоритетность внедрения фармакогенетического подхода при индивидуализации дозирования дабигатрана целесообразна у пациентов с ФП с умеренной почечной недостаточностью из популяций, носительство *rs2244613* в которых $\geq 58\%$. Согласно данным проекта «1000 Геномов» подобная частота носительства изучаемого полиморфизма встречается преимущественно в азиатских популяциях. Таким образом, по результатам моделирования мы можем предположить, что в России вопрос приоритетности генотипирования по *rs2244613* может быть актуальным у пациентов с умеренным нарушением функции почек преимущественно из популяций азиатского происхождения.

Однако, для более полного понимания взаимосвязи носительства полиморфного маркера *rs2244613* с показателями эффективности и безопасности, оценки необходимости генетических экспресс-тестов для подбора дозы дабигатрана у пациентов с различной сопутствующей патологией необходимы дальнейшие крупные популяционные проспективные фармакогенетические исследования. Такие исследования должны проводиться с параллельным измерением концентрации дабигатрана в крови с оценкой кинетических параметров, клинических исходов и экономических аспектов применения фармакогенетической технологии. О важности проведения подобных работ свидетельствует значение «уровня доказательности» клинической значимости полиморфизма *rs2244613* равном 3 на ресурсе www.pharmgkb.org/ [174].

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Клинико-экономический анализ показал, что в общей популяции пациентов с ФП персонализация режима дозирования дабигатрана этексилата (110 мг или 150 мг 2 раза в день) в зависимости от носительства минорной

аллели rs2244613 экономически нецелесообразна по сравнению с обычной тактикой без генотипирования. Также показано, что пожилой возраст не играет определяющей роли при решении вопроса о приоритетности внедрения генотипирования по rs2244613. Персонализация режима дозирования дабигатрана этексилата на основе генотипирования по rs2244613 экономически может быть рентабельной у пациентов с умеренным снижением функциональной активности почек при частоте носительства полиморфизма в популяции $\geq 58\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К

ВВП – внутренний валовый продукт

ВТЭ – венозные тромбозмболии

ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения

ВЧК - внутричерепное кровоотечение

ГИ - геморрагический инсульт

ГТ - группа с предварительным генетическим тестированием

ЖКК - желудочно-кишечное кровоотечение

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИИ - ишемический инсульт

КК - клиренс креатинина

ЛП - лекарственный препарат

МНО - международное нормализованное отношение

НЛР - нежелательные лекарственные реакции

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОМС - обязательное медицинское страхование

ПГП - порог готовности платить

ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

СЕА - анализ «затраты – эффективность»

ССО - сердечно-сосудистые осложнения

СТ - группа со стандартной тактикой фармакотерапии

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО - тромбоэмболические осложнения

ФП - фибрилляция предсердий

СЕАС - кривая приемлемости затрат-эффективности

CER - коэффициент «затраты-эффективность»

CES - карбоксилэстераза

ЕМА - Европейские агентства по лекарственным средствам

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

ICER - инкрементальный показатель экономической эффективности

LYG - дополнительные годы жизни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова Е. И. Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №23(10). – с. 136-144.
2. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф., Милованова В.В., Коссовская А.В., Аль-Ахмед Фейсал, Кукес В.Г. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. №1. – с. 42-46.
3. ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования»
4. Ефимова О.И., Павлова Т.В. Выбор прямых оральных антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента // Трансляционная медицина. – 2018. №5(6). – с. 10-22.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.ros-minzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0b6389e9-2e69-4913-bdb3-de35026ef21f&t=
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.ros-minzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a81444fc-3367-42d7-a4b1-4df4f191a3d8&t=
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.ros-minzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe5cdf7e-6d7f-4fea-b3bc-ca4897e84723&t=
8. Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2015. № 4(2). - с. 1-52.

9. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Аль-Ахмед Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций // Вестник Росздравнадзора. – 2011. № 6. – с. 59–63.
10. Мещеряков Ю.В., Чертовских Я.В., Сычев Д.А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана - роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. - №2. – с. 18-19.
11. Мирзаев К.Б., Осипова Д. В., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Абдуллаев Ш.П., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y12 рецепторов клопидогрела // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. - №27 (5). – с. 96-100
12. Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы // Эффективная фармакотерапия. – 2015. - № 34. – с. 24-30.
13. Джалалов С. Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Интерпретация результатов оценки медицинских технологий // Медицинские технологии. – 2014. - № 4(18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/interpretatsiya-rezultatov-otsenki-meditsinskih-tehnologiy>
14. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонафицированная медицина // Acta Naturae. – 2010. - № 4 (7). – с. 19-34
15. Сычев Д.А., Казаков Д.А., Отделенов В.А., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. № 9(5). – с. 525-531.
16. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год от «27» декабря 2018 год. URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>
17. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии – 2012. - № 2. – с. 5-13.

18. Явелов И.С. Дабигатрана этексилат в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий // Медицинский совет. – 2014. - № 12. – с. 33-39.
19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. – 2012. - №5 (4). – с. 3 – 8
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JJ; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // N Engl J Med. – 2013. - № 369(9). – p. 799-808.
21. Al-Sallami HS, Cheah SL, Han SY, Liew J, Lim J, Ng MA, Solanki H, Soo RJ, Tan V, Duffull SB. Between-subject variability: should high be the new normal? // Eur J Clin Pharmacol. – 2014. - №70(11). – p. 1403-1404.
22. Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives // Per Med. - 2018. - №15(3). - p. 209-221
23. Aynacioglu AS, Brockmöller J, Bauer S, Sachse C, Güzelbey P, Ongen Z, Nacak M, Roots I. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin // Br J Clin Pharmacol. – 1999. - №48(3). - p. 409-415.
24. Baker WL, Johnson SG. Pharmacogenetics and oral antithrombotic drugs // Curr Opin Pharmacol. – 2016. - № 27. – p. 38-42.
25. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // N Engl J Med. – 2010. - №363(26). – p. 2499-2510.
26. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis // Med Decis Making. – 1983. - № 3(4). – p. 419-458.
27. Bernal ML, Sinues B, Fanlo A, Mayayo E: Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population // Ther Drug Monit. – 2003. - № 25 (1). – p. 107-111.

28. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // *Drug Metab Dispos.* – 2008. - №36(2). – p. 386-399.
29. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. - № 65(23). – p. 2481-2493.
30. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor [published correction appears in *Drugs.* 2014 Aug;74(12):1455] // *Drugs.* – 2014. - №74(11). – p. 1209-1231.
31. Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2018. - №12(12). – p. 361–380.
32. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P, Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2013. - №369(15). - p. 1406-1415.
33. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A; EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N Engl J Med.* – 2012. - № 366(14). – p. 1287-1297.
34. Burian M, Grosch S, Tegeder I, Geisslinger G. Validation of a new fluorogenic real-time PCR assay for detection of CYP2C9 allelic variants and CYP2C9 allelic distribution in a German population // *Br J Clin Pharmacol.* – 2002. - №54(5). – p.518–521.
35. Butler MG. Pharmacogenetics and Psychiatric Care: A Review and Commentary // *J Ment Health Clin Psychol.* – 2018. - № 2(2). – p. 17-24.
36. Caciagli L, Bulayeva K, Bulayev O, Bertoncini S, Taglioli L, Pagani L, Paoli G, Tofanelli S. The key role of patrilineal inheritance in shaping the genetic variation of Dagestan highlanders // *J Hum Genet.* – 2009. № 54(12). – p. 689-694.

37. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Apixaban // *Hosp Pharm.* – 2013. - №48(6). - p. 494–509.
38. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Europace.* – 2010. - №12(10). – p.1360-1420.
39. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis // *Blood.* – 2014. - №124(15). – p. 2450-2458.
40. Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders // *Clin Ther.* – 2012. - №34(4). – p. 766-787.
41. Chin PK, Vella-Brincat JW, Barclay ML, Begg EJ. Perspective on dabigatran etexilate dosing: why not follow standard pharmacological principles? // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. - №74(5). – p. 734–740.
42. Chin PK, Wright DF, Zhang M, Wallace MC, Roberts RL, Patterson DM, Jensen BP, Barclay ML, Begg EJ. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C // *Drugs R D.* – 2014. - №14(2). – p. 113-123.
43. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation.* – 2014. - №129(8). – p. 837-847.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2009. - № 361(12). – p. 1139-1151.

45. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study // *Circulation*. – 2013. - № 128(3). – p. 237-243.
46. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, Buono M, Grandone E, Testa S, Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thromb Res*. – 2016. - № 144. – p. 1-5.
47. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Tiscia G.L., Santacroce R., Correale M., Brunetti N., Grandone E., Testa S., Margaglione M. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thromb. Res*. – 2016. №145. – p. 24–26.
48. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Am Heart Assoc*. – 2014. - №3(3). - e000515.
49. Duffull SB, Wright DF, Al-Sallami HS, Zufferey PJ, Faed JM. Dabigatran: rational dose individualisation and monitoring guidance is needed // *N Z Med J*. – 2012. - №125(1357). – p. 148-154.
50. Duffull SB. Is the ideal anticoagulant a myth? // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2012. - №5(3). – p. 231-236.
51. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial // *Circulation*. – 2011. - №123(21). – p. 2363-2372.
52. Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? // *Pharmacogenomics*. – 2012. - №13(4). – p. 429-440.

53. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban // *Cleve Clin J Med*. – 2013. - №80(7). – p. 443-451.
54. Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2018 Mar 27;319(12):1281] // *JAMA*. – 2017. - № 318(12). – p.1115–1124.
55. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant // *J Med Toxicol*. – 2011. - 7(4). – p. 281-287.
56. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation // *Pharmacogenomics*. – 2008. - № 9(9). – p. 1251-1259.
57. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2013. - №369(22). – p. 2093-2104.
58. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, Gaussem P, Beaune P, Funck-Brentano C, Azizi M, Mismetti P, Lorient MA. Inter-individual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // *J Thromb Haemost*. – 2017. - №15(2). – p. 273-283.
59. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2011. - №365(11). – p.981-992.
60. Gulilat M, Tang A, Gryn SE, Leong-Sit P, Skanes AC, Alfonsi JE, Dresser GK, Henderson SL, Rose RV, Lizotte DJ, Teft WA, Schwarz UI, Tirona RG, Kim RB.

Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care // *Can J Cardiol.* – 2017. - №33(8). – p. 1036-1043.

61. Hadjipanagi D, Chrysanthou S, Voskarides K, Deltas C. Genetic polymorphisms in warfarin and tacrolimus-related genes VKORC1, CYP2C9 and CYP3A5 in the Greek-Cypriot population // *BMC Res Notes.* – 2014. - №7. – p. 123.

62. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2017. - №3(1). – p. 28–36.

63. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial // *Stroke.* – 2012. - №43(6). – p. 1511–1517.

64. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, Reilly PA. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after comedication with rifampicin // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. - № 74(3). – p. 490-500.

65. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, Taylor JM, Whinna HC, Winkler AM, Moll S. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels // *J Thromb Haemost.* – 2013. - № 11(8). – p. 1493-1502.

66. Haycox A, Pirmohamed M, McLeod C, Houten R, Richards S. Through a glass darkly: economics and personalised medicine // *Pharmacoeconomics.* - 2014. - № 32(11). – p. 1055–1061.

67. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants // *Vasc Health Risk Manag.* – 2017. - №13. – p.325-342.

68. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? // *Ann Pharmacother.* – 2013. - № 47(11). – p. 1478-1487.

69. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation // *JAMA Intern Med.* – 2015. - № 175(1). – p. 18-24.

70. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety

of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anti-coagulation Therapy) trial analysis // *Circulation*. – 2014. - №129(9). – p. 961-970.

71. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time-A RE-LY trial analysis // *Am Heart J*. – 2018. - № 198. – p. 169-177.

72. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. - № 97 (7). – p. 3473-3478.

73. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2013. - № 145(1). – p. 105-112.e15.

74. Hosokawa M. Structure and catalytic properties of carboxylesterase isozymes involved in metabolic activation of prodrugs // *Molecules*. – 2008. - № 13(2). – p. 412-431.

75. Hurst KV, O'Callaghan JM, Handa A. Quick reference guide to apixaban // *Vasc Health Risk Manag*. – 2017. - №13. – p. 263–267.

76. ICH E18 Guideline on genomic sampling and management of genomic data.

77. ICH E5 Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data

78. Imai T. Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2006. - № 21(3). – p. 173-185.

79. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect // *Front Pharmacol*. – 2016. - №7. – p. 494.

80. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2014. - № 130(23). – p. 2071-2104.

81. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. - № 7(8). - e44064.

82. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation // *Med Clin North Am*. – 2008. - № 92(1). – p. 17-40.

83. Karaca S, Bozkurt NC, Cesuroglu T, Karaca M, Bozkurt M, Eskioglu E, Polimanti R. International warfarin genotype-guided dosing algorithms in the Turkish population and their preventive effects on major and life-threatening hemorrhagic events // *Pharmacogenomics*. – 2015. - № 16(10). – p. 1109-1118.

84. Kim KA, Song WK, Kim KR, Park JY. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles // *J Clin Pharm Ther*. – 2010. - № 35(6). – p. 697–703.

85. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2016. – № 50(5). - e1-e88.

86. Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6 // *Int J Clin Pharmacol Res*. – 2003. - №23(1). – p. 31-35.

87. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, Perazella MA. Dabigatran and kidney disease: a bad combination // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2013. - № 8(9). – p. 1591-1597.

88. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2012. - № 26(1). – p. 27-32.

89. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, Loskutnikov MA, Smirnov VV, Konova OD, Matsneva IA, Bochkov PO. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke // *Pharm Pers Med.* - 2018. - №11. – p. 43–49.
90. Kurzawski M, Gawrońska-Szklarz B, Wrześniewska J, Siuda A, Starzyńska T, Drożdżik M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patient // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2006. - № 62. – p. 877-880.
91. Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients // *J Am Heart Assoc.* – 2017. - № 6(4). - e005362.
92. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. - № 61(22). – p. 2264–2273.
93. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study // *BMJ.* – 2016. - № 353. - i3189.
94. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement // *N Engl J Med.* – 2010. - № 363(26). – p. 2487-2498.
95. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial // *Lancet.* – 2010. - № 375(9717). – p. 807-815.
96. Li Y, Wang Y, Sun J, Yang L: Distribution of the functional MDR1 C3435T polymorphism in the Han population of China // *Swiss Med Wkly.* – 2006. - № 136 (23-24). – p. 377-382.
97. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2018. - № 154(5). – p. 1121-1201.

98. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, Goldstein DB, Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes // *Pharmacogenomics*. – 2008. - № 9(7). – p. 847-868.
99. Maura G, Blotière PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study // *Circulation*. – 2015. – № 132(13). – p. 1252–1260.
100. Mazur-Bialy AI, Zdebska K, Wypasek E, Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants // *Thromb Res*. – 2013. - № 131(3). – p. 279-280.
101. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, Rettie AE. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant // *Mol Pharmacol*. – 2009 - № 75(6). – p.1337–1346.
102. McKinnon RA, Ward MB, Sorich MJ. A critical analysis of barriers to the clinical implementation of pharmacogenomics // *Ther Clin Risk Manag*. – 2007. - № 3(5). – p. 753–759.
103. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, Murphy SA, Lee J, Mercuri MF, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial // *Lancet*. – 2015. - № 385(9984). – p. 2280-2287.
104. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2013. - № 13(5). – p. 331-342.
105. Mini E, Nobili S. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine // *Clin Cases Miner Bone Metab*. – 2009. - № 6(1). – p. 17–24.
106. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia // *Pharmacogenomics*. – 2019. - № 20(11). – p. 847-865.

107. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: Pharmacokinetic effects in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. - №76. – p. 455–466.
108. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban // *Clin Pharmacokinet.* – 2014. - № 53. – p. 1–16.
109. Nagar SD, Moreno AM, Norris ET, Rishishwar L, Conley AB, O'Neal KL, Vélez-Gómez S, Montes-Rodríguez C, Jaraba-Álvarez WV, Torres I, Medina-Rivas MA, Valderrama-Aguirre A, Jordan IK, Gallo JE. Population Pharmacogenomics for Precision Public Health in Colombia // *Front Genet.* – 2019. - № 10. – p. 241.
110. Nelveg-Kristensen KE, Bie P, Ferrero L, Bjerre D, Bruun NE, Egfjord M, Rasmussen HB, Hansen PR; INDICES Consortium. Pharmacodynamic Impact of Carboxylesterase 1 Gene Variants in Patients with Congestive Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors // *PLoS One.* – 2016. - № 11(9). - e0163341.
111. Pare G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Axelson T, Haertter S, Oldgren J, Reilly P, Siegbahn A, Syvanen AC, Wadelius C, Wadelius M, Zimdahl-Gelling H, Yusuf S, Wallentin L. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation.* – 2013. - № 127(13). – p. 1404-1412.
112. Paskaleva I, Dineva D, Doncheva E. Inter-individual variation in plasma levels of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Laboratory Diagnostic Department, National Heart Hospital. Sofia, Bulgaria. URL: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ISTH2017/aula/-PB_2147_ISTH2017.pdf
113. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2011. – № 365(10). – p. 883-891.
114. Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, Bergmann TK, Halling J, Petersen MS. et al. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wide type CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic population // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2010. - № 66. – p.1199-1205.

115. Peng Q, Huang S, Chen X, Yuan Y, Yu Y, Tao L, Zhang Z, Xu M. Validation of warfarin pharmacogenetic algorithms in 586 Han Chinese patients // *Pharmacogenomics*. – 2015. - № 16(13). – p. 1465-1474.
116. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe // *Eur J Hum Genet*. – 2020. - № 28. – p. 88–94.
117. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin // *N Engl J Med*. – 2013. - № 369(24). – p. 2294–2303.
118. Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? // *JAMA*. – 2015. - № 313(10). – p. 1013-1014.
119. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans // *Drug Metab Dispos*. – 2009. – № 37. – p. 74–81.
120. Ramsjö M, Aklillu E, Bohman L, Ingelman-Sundberg M, Roh HK, Bertilsson L. CYP2C19 activity comparison between Swedish and Koreans: effect of genotype, sex, oral contraceptive use and smoking // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2010. - № 66(9). – p. 871–877.
121. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. - № 63(4). – p. 321-328.
122. Romualdi E, Donadini MP, Agno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study) // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2011. - № 9(7). – p. 841-844.
123. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. – 2014. - №. 383(9921). – p. 955-962.

124. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban - An oral, direct Factor Xa inhibitor-Compared with other anticoagulants // *Thromb Res.* – 2011. - № 127. – p. 497–504.
125. Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome - the future of personalised medicine? // *Lancet.* – 2010. - № 375(9725). – p. 1497-1498.
126. Santos PC, Marcatto LR, Duarte NE, Gadi Soares RA, Cassaro Strunz CM, Scanavacca M, Krieger JE, Pereira AC. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration // *Pharmacogenomics.* – 2015. - № 16(8). – p. 865-876.
127. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation.* – 2014. - № 129(7). – p. 764-772.
128. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2009. - № 361(24). – p. 2342-2352.
129. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2013. - № 368(8). – p. 709-718.
130. Schulman S, Majeed A. A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery // *Drug Saf.* – 2011. - № 34(6). – p. 449-463.
131. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance // *Clin Pharmacol Ther.* – 2002. - № 72(6). - 702-710.
132. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, Klein TE, Sabatine MS, Johnson JA, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines

for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update // Clin Pharmacol Ther. – 2013. - № 94(3). - p. 317-323.

133. Shah RR, Gaedigk A. Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? // Ther Adv Drug Saf. – 2018. - № 9(1). – p. 45-62.

134. Shi J, Wang X, Nguyen JH, Bleske BE, Liang Y, Liu L, Zhu HJ. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender // Biochem Pharmacol. – 2016. - № 119. – p. 76-84.

135. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, Rathgen K, Svärd R. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement // J Clin Pharmacol. – 2005. - № 45(5). - p. 555-563.

136. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haecusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur Heart J. – 2018. - № 39(16). – p. 1330-1393.

137. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes // J Stroke. – 2018. - № 20(3). – p. 292–301.

138. Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H, Tateishi T. Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population // Br J Clin Pharmacol. – 2008. № 65(3). – p. 437–439.

139. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, Prommas S, Puangpetch A, Vathesatogkit P. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors // Pharmacogenomics Pers Med. - 2013. - №6. – p. 85–91.

140. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, Bochkov P, Shevchenko R, Krupenin P, Ivashchenko D, Kogay V, Listratov A, Krainyaya A, Gurinovich O, Sokolova A, Napalkov D, Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on trough concentration of dabigatran etexilate and bleeding complications in patients with atrial

fibrillation and chronic kidney disease // Drug Metab Pers Ther. 2020 Mar 5;35(1):j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml.

141. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, Bochkov PO, Denisenko NP, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, Gavrilov MA, Ramenskaya GV, Kozlov AV, Bogoslovsky T. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty // Pharmacogenomics Pers Med. – 2018. – № 11. – p. 127-137.

142. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, Hachatryan E, Badanyan A, Smirnov V, Ananichuk A, Denisenko N. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis // Genet Test Mol Biomarkers. – 2018. - № 22(1). – p. 51-54.

143. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, Whitaker P, Ranganath V, Kumanduri V, McLaren W, Holm L, Lindh J, Rane A, Wadelius M, Deloukas P. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose // PLoS Genet. – 2009. - № 5(3). – e1000433.

144. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? // Thromb Haemost. – 2012. - № 107(5). – p. 803-805.

145. Tepper PG, Mardekian J, Masseria C, Phatak H, Kamble S, Abdulsattar Y, Petkun W, Lip GYH. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban // PLoS One. – 2018. - №13(11). - e0205989.

146. Testa S, Paoletti O, Legnani C, Dellanoce C, Antonucci E, Cosmi B, Pengo V, Poli D, Morandini R, Testa R, Tripodi A, Palareti G. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants // J Thromb Haemost. – 2018. - № 16(5). – p. 842-848.

147. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Paniccia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics // Thromb Res. – 2016. -№ 13. – p. 178-183.

148. Thomas T.F., Ganetsky V., Spinler S.A. Rivaroxaban: An Oral Factor Xa Inhibitor // Clin Ther. – 2013. - № 35. – p. 4–27.
149. Tomek A, Jansky P, Olserova A, Boudnikova A, Kesnerova P, Sarbochova I, Ruzickova T, Magerova H, Paulasova Schwabova J, Kaplan V, Lacinova Z, Matoska V. The correlation of through plasmatic concentration of dabigatran and CES1 genotype with major bleeding in stroke patients // Stroke. – 2018. - № 49: ATMP110
150. Trujillo T., Dobesh P.P. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications // Drugs. – 2014. - № 74. – p. 1587–1603.
151. Tuteja S, Limdi N. Pharmacogenetics in Cardiovascular Medicine // Curr Genet Med Rep. – 2016. - № 4(3). – p. 119–129.
152. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation // Pharmacogenet Genomics. – 2017. - № 27(9). – p. 329-336.
153. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity // Thromb Haemost. – 2010. - № 103(6). – p. 116-127.
154. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure // Pharmacogenomics J. – 2018. - № 18(1). - p. 153–159.
155. Vandell AG, Walker J, Brown KS, Zhang G, Lin M, Grosso MA, Mercuri MF. Genetics and clinical response to warfarin and edoxaban in patients with venous thromboembolism // Heart. – 2017. - № 103(22). – p. 1800-1805.
156. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? // Pharmacogenomics J. – 2017. - № 17(5). – p. 395–402.
157. Ward C, Conner G, Donnan G, Gallus A, McRae S. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide // Thromb J. – 2013. - № 11(1). – p. 27.

158. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2017. - № 376(13). – p. 1211-1222.
159. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs // *J Am Coll Cardiol.* – 201. - № 61(25). – p. 2495-2502.
160. Wright DF, Al-Sallami HS, Duffull SB. Is the dose of dabigatran really more predictable than warfarin? // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. - № 76(6). – p. 997–998.
161. Yang JQ, Morin S, Verstuyft C, Fan LA, Zhang Y, Xu CD, Barbu V, Funck-Brentano C, Jaillon P, Becquemont L. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2003. - № 17(3). – p. 373-376.
162. Yunusbayev B, Kutuev I, Khusainova R, Guseinov G, Khusnutdinova E. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 Alu insertion polymorphisms // *Hum Biol.* – 2006. - № 78(4) – p. 465-476.
163. Zhang Y, Somtakoune SD, Cheung C, Listiawan M, Feng X. Therapeutic Application of Pharmacogenomics in Oncology // *AAPS J.* – 2016. - № 18(4). – p. 819-829.
164. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects // *Clin Pharmacol Ther.* – 2017. - №.102(4). – p. 688–700.
165. Zhu, Ye, Kristi M. Swanson, Ricardo L Rojas, Zhen Wang, Jennifer L St Sauver, Sue L. Visscher, Larry J. Prokop, Suzette J. Bielinski, Liewei Wang, Richard M. Weinshilboum and Bijan J Borah. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases // *Genetics in Medicine.* – 2020. - № 22. – p. 475-486.
166. <http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>
167. <https://cpicpgx.org/guidelines/>
168. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?locations=RU>

169. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s027lbl.pdf
170. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pradaxa-epar-summary-public_en.pdf
171. <https://www.ensembl.org/>
172. <https://www.gks.ru/folder/12781>
173. <https://www.medlux.ru/>
174. <https://www.pharmgkb.org/variant/PA166155037/clinicalAnnotation/1183490952>
175. <https://www.warfarindosing.com/>

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Фамилия, имя, отчество участника исследования:

Дата рождения: _____

1. Я согласен на сохранение моих генетических данных, полученных в ходе фармакогенетического исследования, в форме отчёта и на электронных носителях в закодированной форме и на их передачу организациям, привлечённым в дальнейшем для проведения научной оценки данных.
2. Я также позволяю исследователям изучать личные сведения обо мне, полученные исследователем, особенно касающиеся моего здоровья, при условии установления соответствия исследования требованиям к его проведению при условии сохранения конфиденциальности.
3. Я согласен на изучение возможных связей между моими клиническими и генетическими данными. Настоящее согласие распространяется также на обозначенные данные, связанные с другими сведениями из иных источников.
4. Я согласен, чтобы мои анализы или ДНК будут сохранены, пока не будет израсходован весь биоматериал для исследований. В течении этого времени могут проводиться контрольные или дополнительные фармакогенетические исследования, например, для последующих новых научных открытий. Я также понимаю, что поскольку мои данные и образцы ДНК будут обезличены, меня нельзя будет идентифицировать по ним.
5. Мне разъяснено, что в любой момент времени я могу отказаться от хранения и дальнейшего использования моей ДНК, при этом ДНК будет уничтожена.

ЗАЯВЛЕНИЕ УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящим я подтверждаю, что прочитал информированное согласие. Я согласен на проведение фармакогенетического тестирования.

Дата

Подпись

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

1. Распределение показателей «дополнительных лет жизни» и изменения приращения затрат для моделируемых пациентов без высокого риска кровотечений.

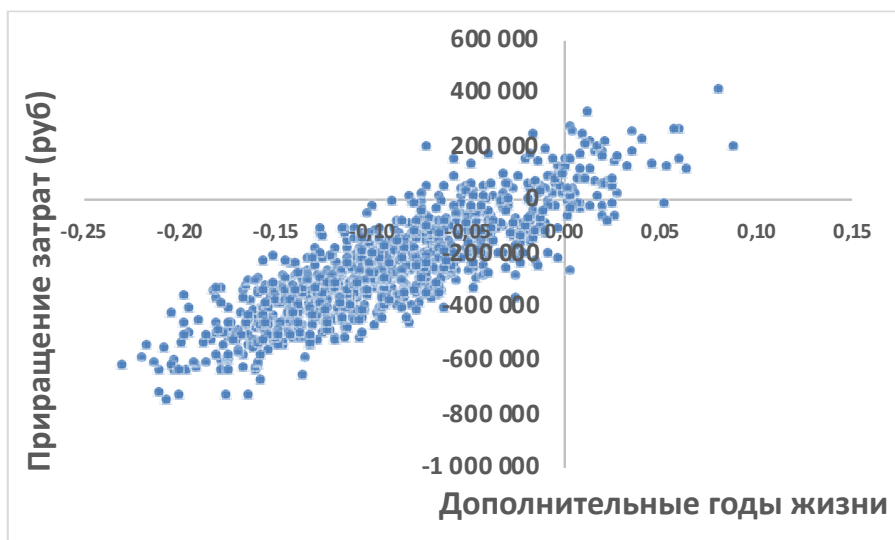


Рисунок 16. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для русской этнической группы.

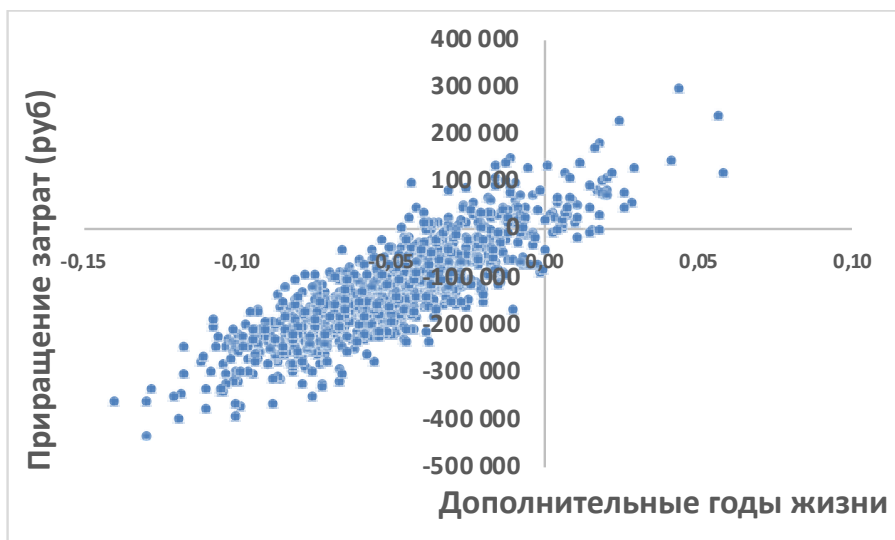


Рисунок 17. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для аварской этнической группы.

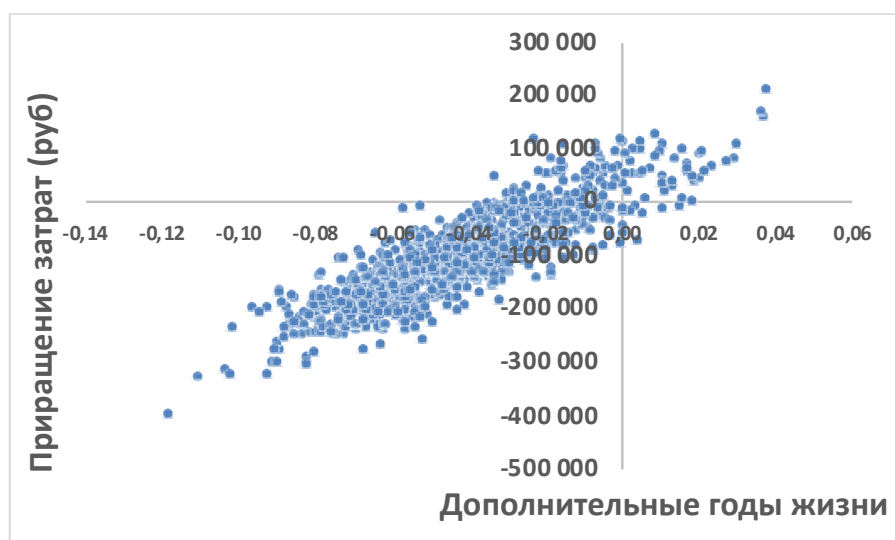


Рисунок 18. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для даргинской этнической группы.

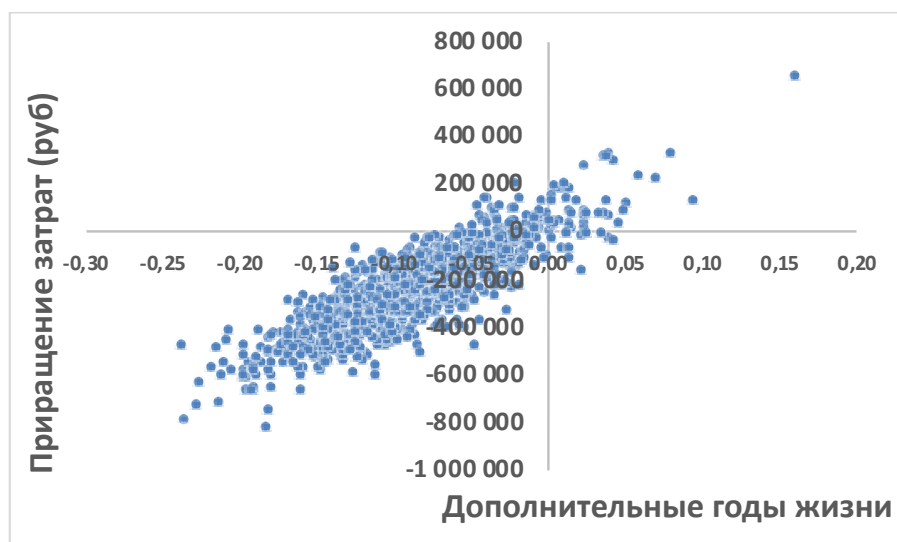


Рисунок 19. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для лакской этнической группы.

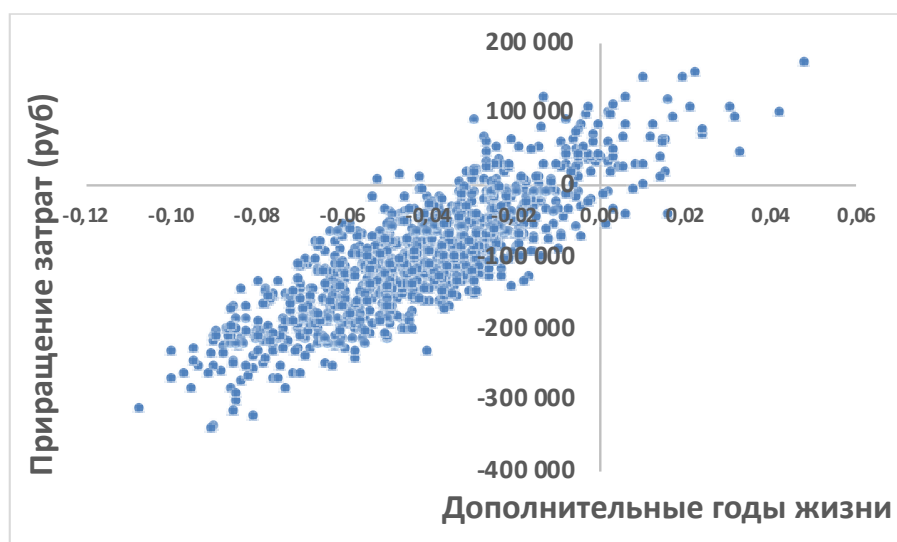


Рисунок 20. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для кабардинской этнической группы.

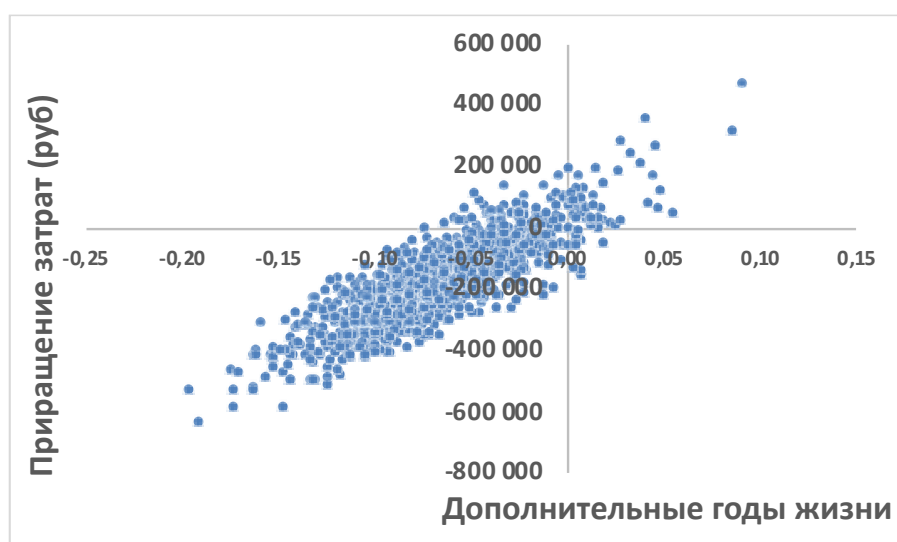


Рисунок 21. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для балкарской этнической группы.

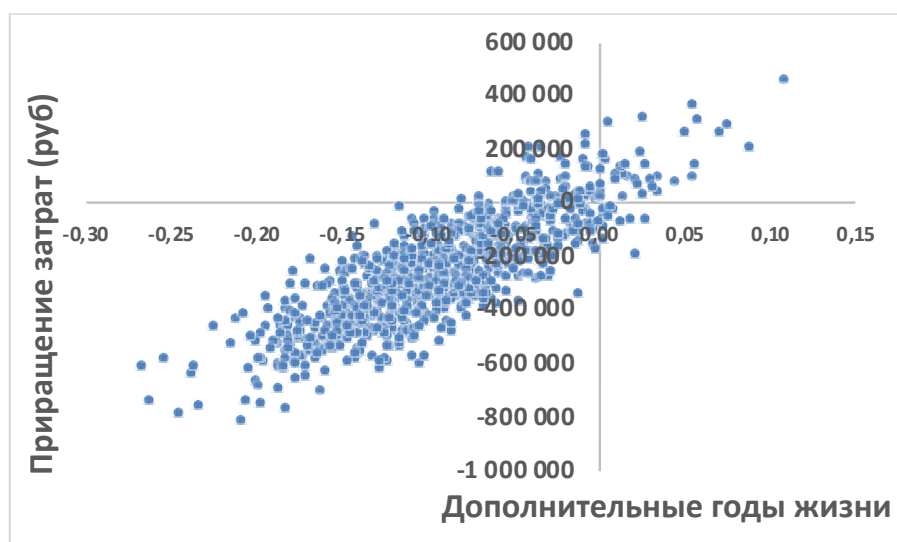


Рисунок 22. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для осетинской этнической группы.

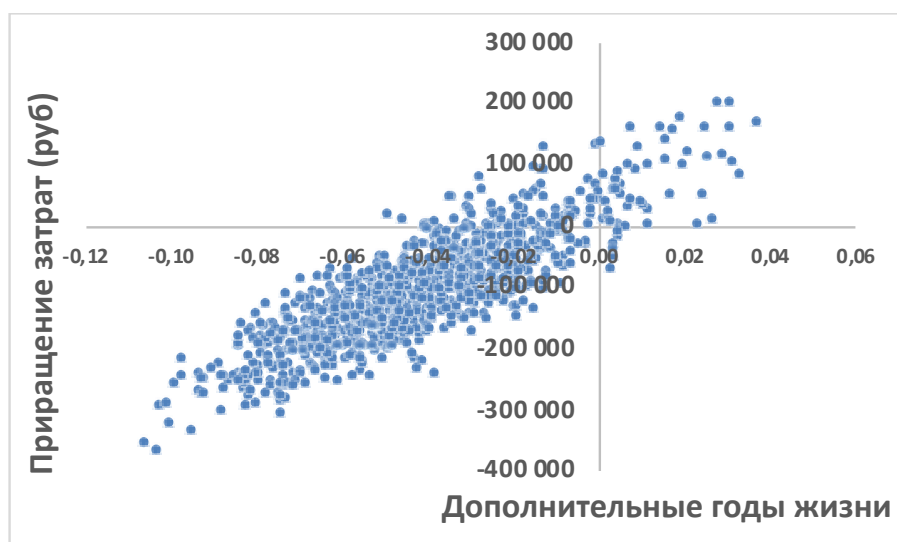


Рисунок 23. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для марийской этнической группы.

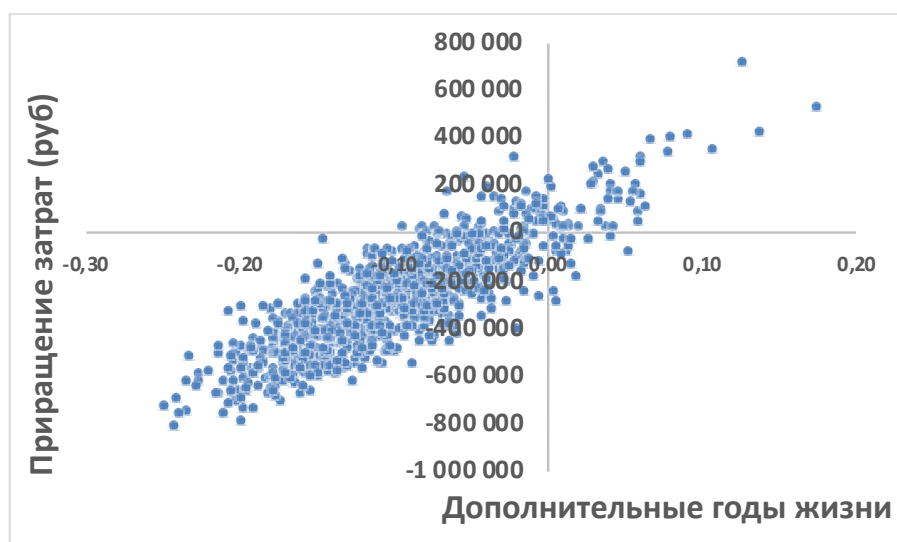


Рисунок 24. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для мордовской этнической группы.

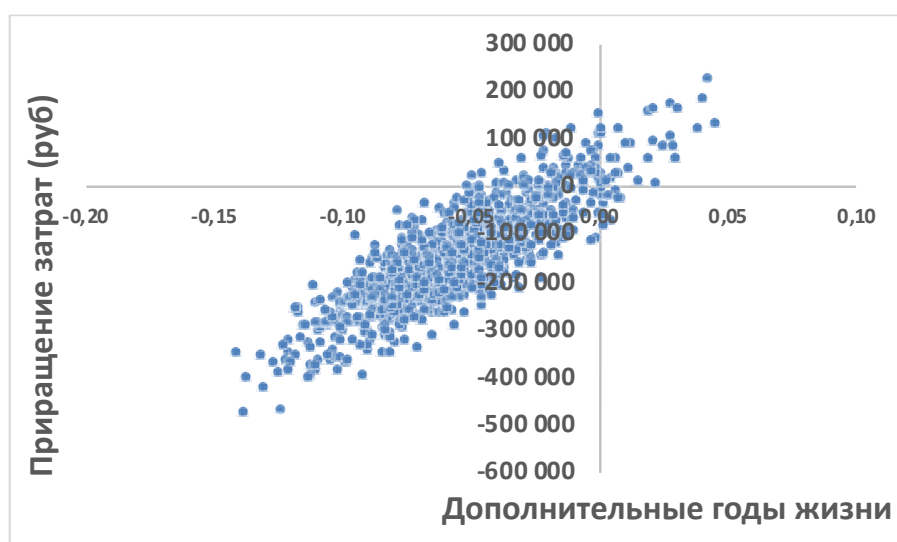


Рисунок 25. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для чувашской этнической группы.

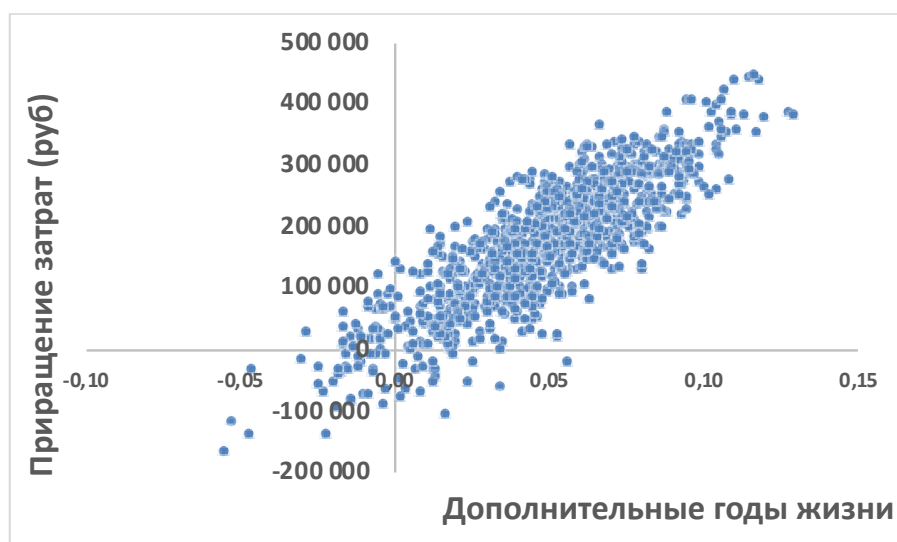


Рисунок 26. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для бурятской этнической группы.

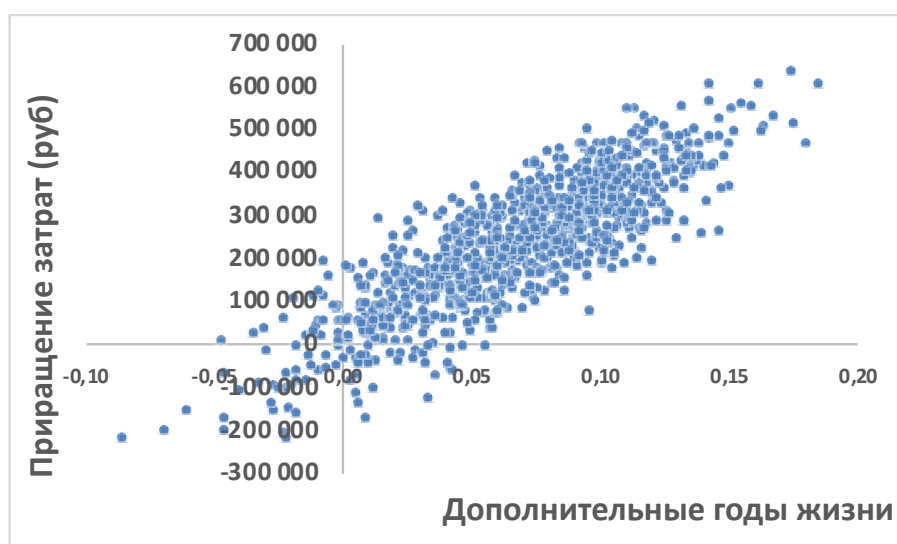


Рисунок 27. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для нанайской этнической группы.

2. Распределение показателей «дополнительных лет жизни» и изменения приращения затрат для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью.



Рисунок 28. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из русской этнической группы.

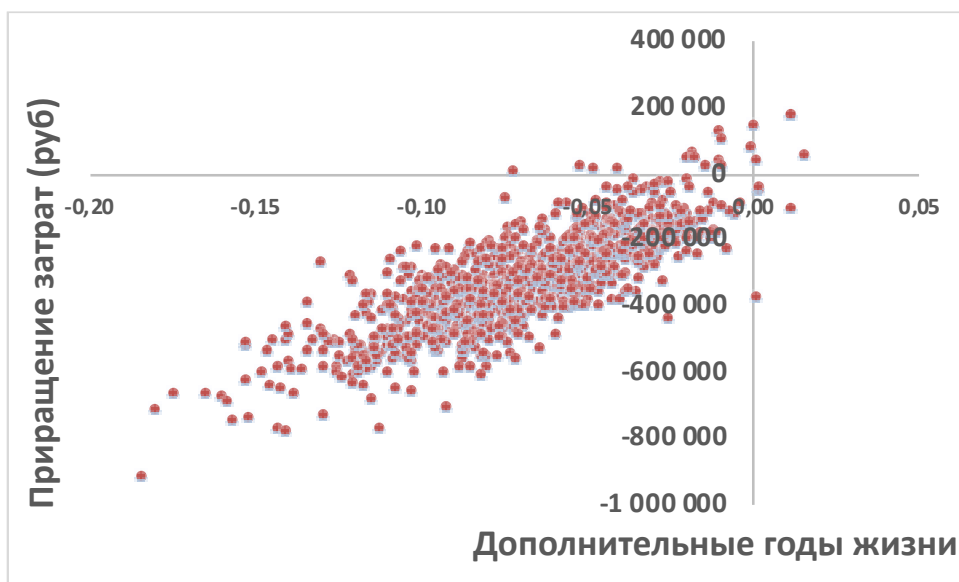


Рисунок 29. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из аварской этнической группы.

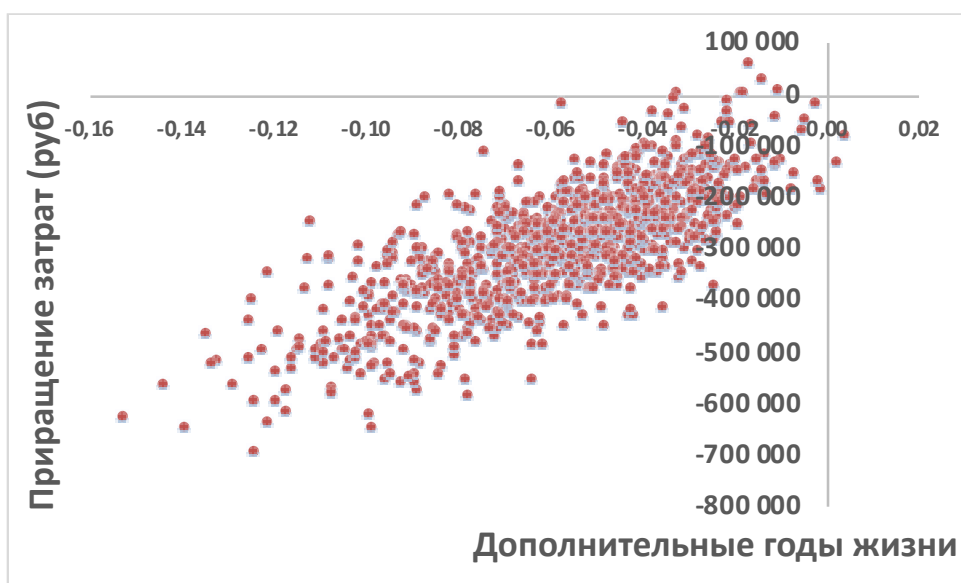


Рисунок 30. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из даргинской этнической группы.

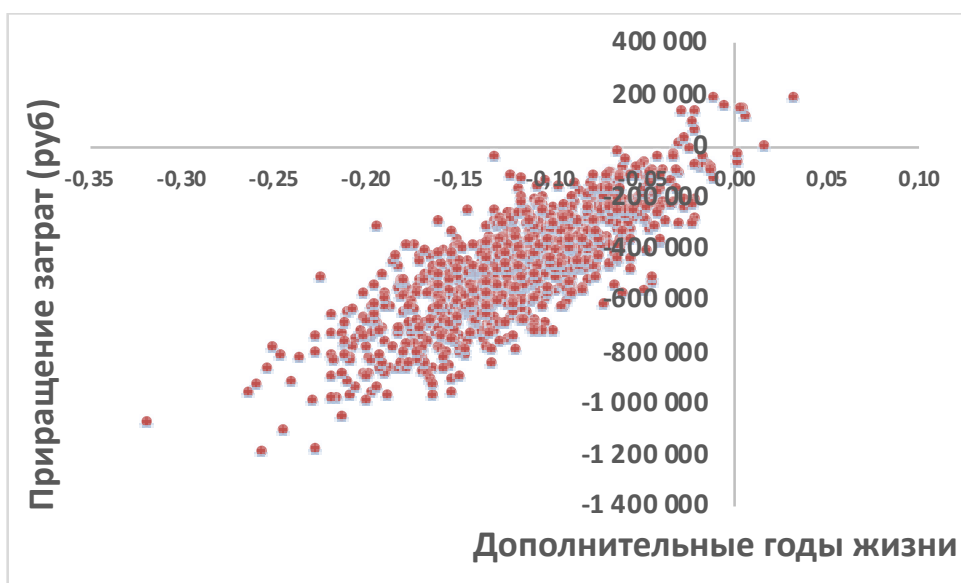


Рисунок 31. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из лакской этнической группы.

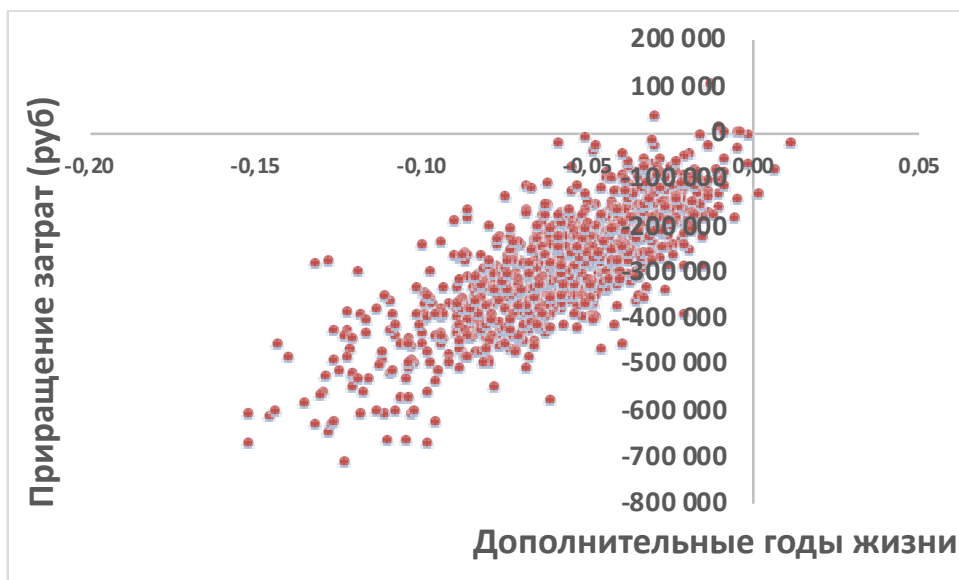


Рисунок 32. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из кабардинской этнической группы.

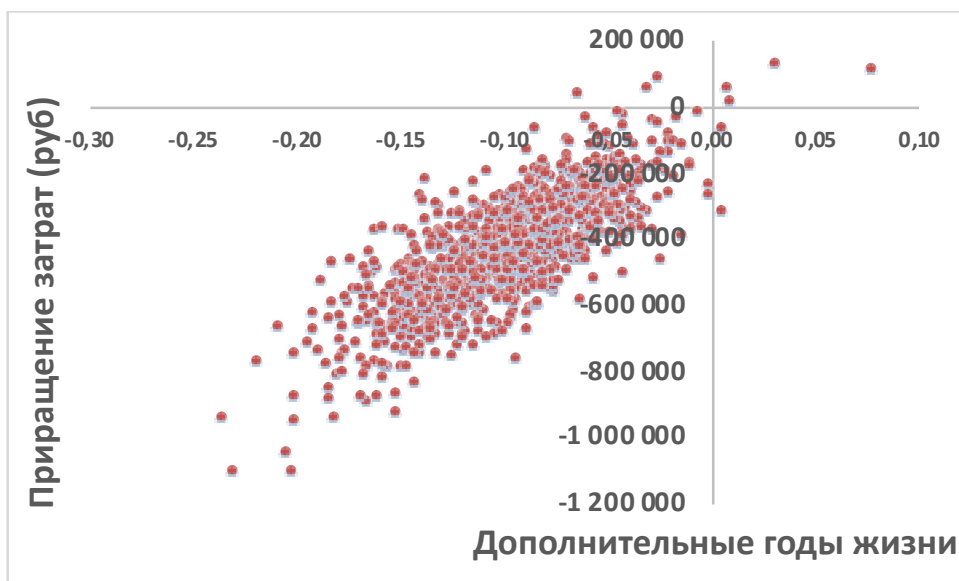


Рисунок 33. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из балкарской этнической группы.

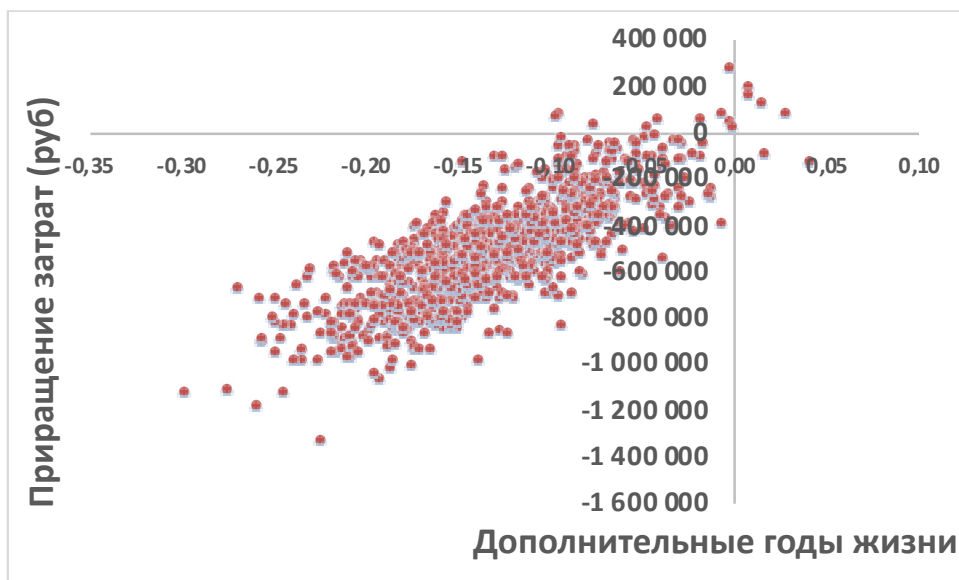


Рисунок 34. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из осетинской этнической группы.

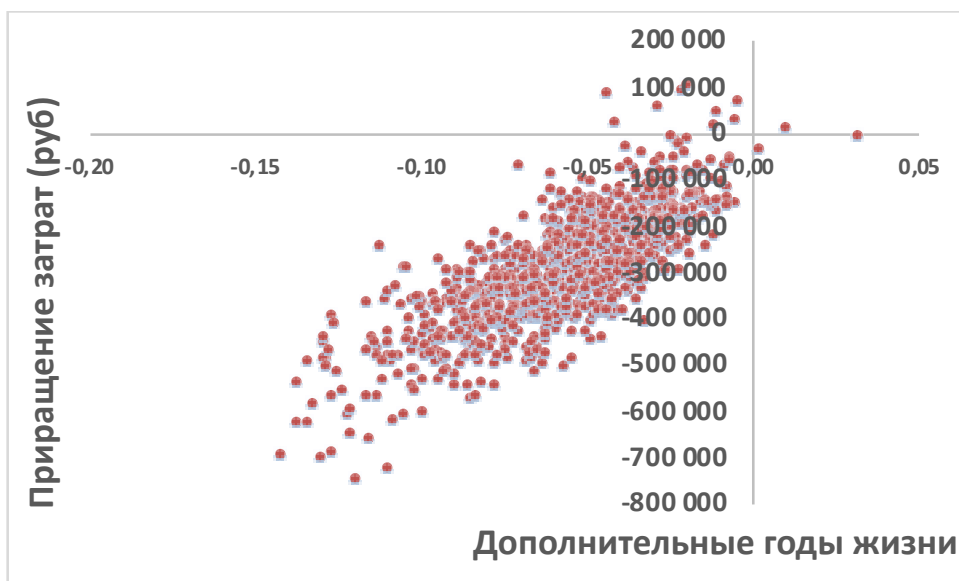


Рисунок 35. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из марийской этнической группы.

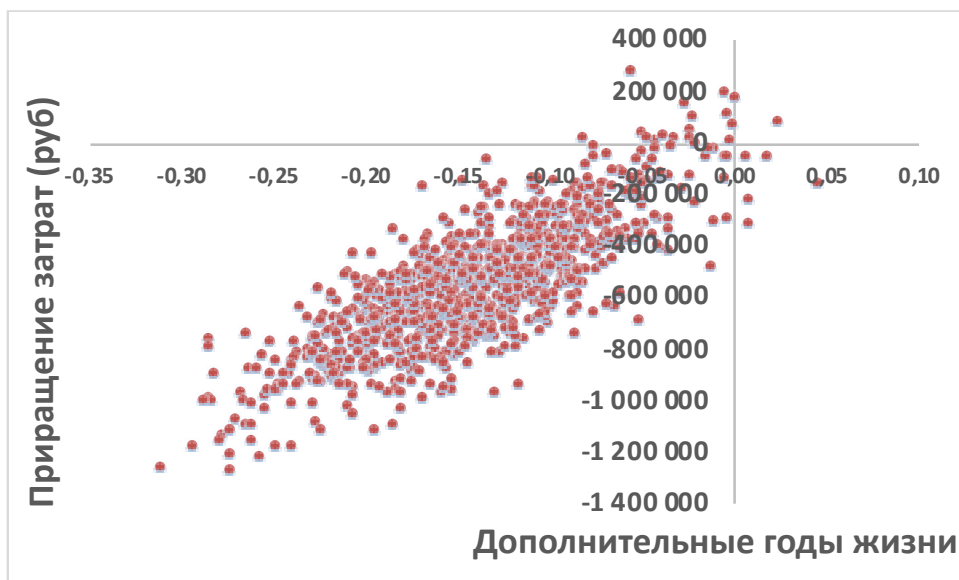


Рисунок 36. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из мордовской этнической группы.



Рисунок 37. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из чувашской этнической группы.

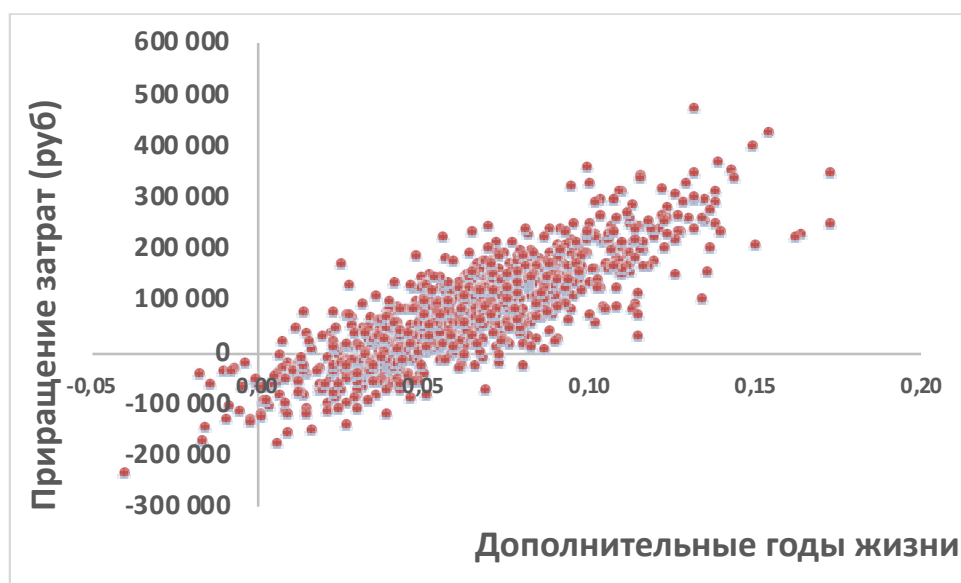


Рисунок 38. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из бурятской этнической группы.

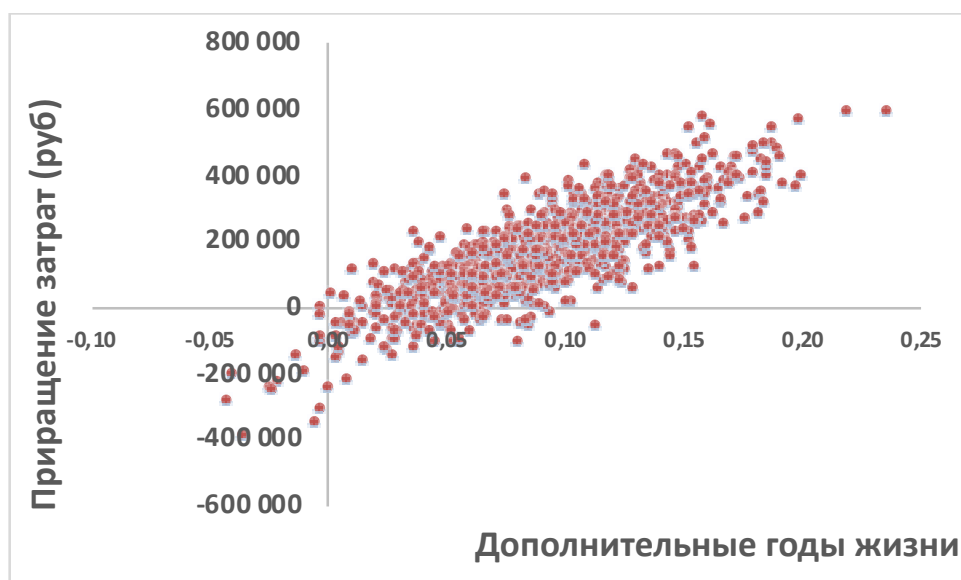


Рисунок 39. Результаты вероятностного анализа чувствительности: график рассеянности затрат-эффективности для моделируемых пациентов с умеренной почечной недостаточностью из нанайской этнической группы.