

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.03:575

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ПОЛЕЗНОСТЬ» ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

*Мусалитдин Абсаламович Абдуллаев, Бэла Исмаиловна Кантемирова,
Елена Николаевна Чернышева, Александра Николаевна Романова
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Приведены результаты сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» различных вариантов двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом после имплантации стента. Были рассчитаны затраты для вариантов лечения с предварительным проведением фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* и без него. По результатам анализа было установлено, что наиболее экономически выгодным вариантом лечения пациентов с острым коронарным синдромом является предварительное проведение фармакогенетического тестирования и выбор антиагрегантного препарата прасугрела у медленных и промежуточных метаболизаторов (CUA: 289 111,00 руб. за 1 величину QALY).

Ключевые слова: фармакоэкономика, фармакогенетика, затраты-полезность, клопидогрел, двойная антиагрегантная терапия

Для цитирования: Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Чернышева Е. Н., Романова А. Н. Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 17–26. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

COST-UTILITY ANALYSIS OF PERSONALIZED ANTIPLATELET THERAPY

Musalitdin A. Abdullaev, Bela I. Kantemirova, Elena N. Chernysheva, Aleksandra N. Romanova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article contains the results of a comparison pharmacoeconomical cost-utility analysis of several options for dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after stent implanting. The costs for treatment alternatives with and without prior pharmacogenetic testing for *CYP2C19* were calculated. According to the results of the analysis the most cost-effective treatment option for patients with acute coronary syndrome is prior pharmacogenetic testing and the choice of the antiplatelet drug prasugrel in slow and intermediate metabolizers (CUA: 289,111.00 rubles per QALY).

Key words: pharmacoeconomics, pharmacogenetics, cost-utility, clopidogrel, dual antiplatelet therapy

For citation: Abdullaev M. A., Kantemirova B. I., Chernysheva E. N., Romanova A. N. Cost-utility analysis of personalized antiplatelet therapy. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023. 4 (1): 17–26. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26. (In Russ.).

Введение. Резистентность к антиагрегантной терапии может стать основной причиной развития неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после имплантации стента. Имеются убедительные доказательства зависимости между носительством

* © Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Романова А.Н., 2023

полиморфных аллелей гена *CYP2C19* изофермента цитохрома, играющего основную роль в конвертации пролекарственной формы клопидогрела в активный метаболит, и вариабельностью ответов на антиагрегантную терапию [1, 2, 3].

Исследования подтверждают, что у пациентов с ОКС, являющихся носителями полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, ассоциированных со снижением функции фермента, после имплантации стента на фоне двойной антиагрегантной терапии имеется повышенный риск развития неблагоприятной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз стента [1, 2, 3]. Носители полиморфной аллели *CYP2C19*2* являются медленными метаболиторами, что делает нерациональным у них применение клопидогрела (или его двойной дозы) из-за риска осложнений в виде тромбоза стента [1, 2, 3].

В научной литературе проблема территориальной и этнической специфичности в распределении частот аллелей гена *CYP2C19* широко освещена [4, 5, 6]. Частота встречаемости в азиатской популяции аллельных вариантов, влияющих на клиническую эффективность клопидогрела, по данным зарубежных исследований, составляет от 10 до 32,5 % [7, 8]. В рамках Астраханской области в 2011 г. проводилась оценка частоты встречаемости полиморфных генотипов *CYP2C19* в различных этнических группах. По результатам исследования была выявлена этническая специфичность в распределении полиморфных аллелей и соответствующих генотипов гена *CYP2C19* [9].

Возможным решением проблемы резистентности к антиагрегантной терапии может стать широкая имплементация фармакогенетического тестирования перед назначением антиагрегантной терапии, которое будет критерием по выявлению пациентов с высоким риском возникновения осложнений. В 2021 г. в Астраханской области было проведено фармакогенетическое исследование влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС. По результатам исследования выявлено, что частоты встречаемости полиморфных генотипов *CYP2C19 *2/*3* (*rs4244285*, *rs4986893*), которые оказывают влияние на эффективность клопидогрела, составляют 27 % [10]. Относительно высокий уровень встречаемости носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС, являющихся жителями Астраханской области, а также различия регионального ценообразования лекарственных препаратов обуславливают необходимость клинико-экономической оценки внедрения фармакогенетического тестирования (ФГТ) с целью выбора альтернативного антиагрегантного препарата для таких пациентов.

Цель: провести сравнительный анализ «затраты-полезность» для фармакоэкономической оценки имплементации фармакогенетического тестирования перед назначением двойной антиагрегантной терапии пациентам с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства.

Материалы и методы исследования. Для оценки имплементации генетического тестирования была разработана модель дерева решений, учитывающая различные виды затрат и представленная на рисунке 1. В анализе сравнивали следующие стратегии лечения: фармакотерапия с ФГТ со сменой на тикагрелор («ФГТ-1»); фармакотерапия с ФГТ со сменой на прасугрел («ФГТ-2»); фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на тикагрелор («Клопидогрел-1»); фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на прасугрел («Клопидогрел-2»); фармакотерапия без ФГТ тикагрелором («Тикагрелор»); фармакотерапия без ФГТ прасугрелом (Прасугрел). Создание модели и расчеты затрат в исследовании выполнялись в соответствии с методологией [11] с помощью пакета программ Microsoft Excel и регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [12].

Расчет затрат на фармакотерапию проводили для курса антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев. Каждая исследуемая ветвь предполагала лечение 100 пациентов в возрасте 60 ± 10 лет.

В модели были учтены данные исследования по изучению частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в Астраханской области, проведенного ранее [10]. В таблице 1 представлены использованные в анализе величины частот встречаемости генотипов.

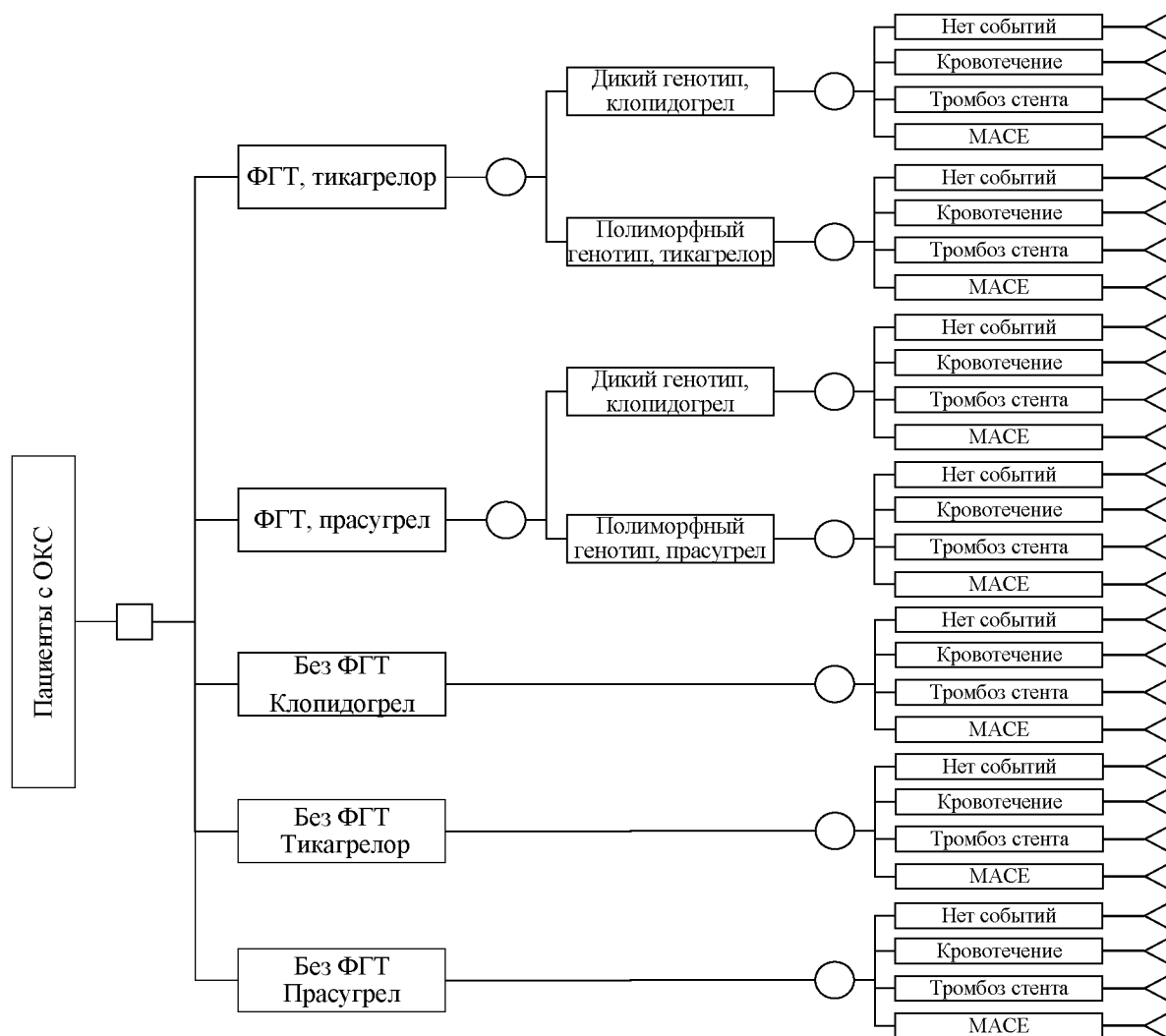


Рис. 1. Модель дерева решений, используемая в расчете затрат для анализа «затраты-полезность»
 Fig. 1. Decision tree model used in cost calculation for “cost-utility” analysis

Таблица 1. Частота встречаемости аллельных вариантов *CYP2C19* в Астраханской области
 Table 1. Frequency of *CYP2C19* genotypes occurrence of in the Astrakhan region

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

Моделируемые стратегии лечения сравнивали с применением фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» («cost-utility»). Для каждой ветви модели был рассчитан коэффициент экономической полезности (CUA) по формуле [13]:

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

где CUA_i – соотношение затраты-полезность,

$Cost_i$ – затраты, связанные со сравниваемыми стратегиями лечения,

Ut_i – полезность.

Наиболее выгодной считалась та стратегия лечения, для которой соответствует наименьшее значение CUA.

Результаты интерпретировали посредством расчета показателя приращения полезности затрат, или инкрементного показателя экономической полезности (incremental cost utility ratio, ICUR) по формуле [13]:

$$ICUR = \frac{Cost_H - Cost_C}{Ut_H - Ut_C},$$

где ICUR – инкрементный показатель экономической полезности;

Cost_H – затраты новой стратегии лечения;

Cost_C – затраты стандартной стратегии лечения;

Ut_H – полезность новой стратегии лечения;

Ut_C – полезность стандартной стратегии лечения.

С целью оценки наиболее экономически выгодных стратегий результаты инкрементного анализа были размещены в системе координат.

Для каждой стратегии рассчитывали прямые затраты на лекарственную терапию, согласно рекомендациям общества кардиологов [14]. В таблице 2 представлены рассчитанные затраты на 1 пациента в год для различных антиагрегантных препаратов. Стоимость антиагрегантных препаратов определяли по данным открытых источников информации [15], где была осуществлена выборка данных по Астраханской области.

Таблица 2. Стоимость годового лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) различными антиагрегантными препаратами в Астраханской области
Table 2. The cost of annual treatment of patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina) with various antiplatelet drugs in the Astrakhan region

Международное непатентованное наименование / Торговое наименование	Фасовка (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)	Дозировка, мг	Суточная доза, мг	Стоимость 1 упаковки, руб.	Стоимость за 12 месяцев, руб.
Клопидогрел / Плавикс	100	75 мг	75 мг	3 022	12 087
Тикагрелор / Бриллинта	56	90 мг	180 мг	5 143	71 995
Прасугрел / Эффидент	28	10 мг	10 мг	4 823	67 516

В качестве полезности в моделируемых стратегиях лечения использована величина «года жизни с поправкой на качество» (QALY). В таблице 3 представлены использованные в анализе величины QALY для терапии клопидогрелом, тикагрелором и прасугрелом с учетом поправки на возраст, неблагоприятные клинические события и инвазивные процедуры, а также особенности побочных эффектов лекарственных препаратов [16].

В группах пациентов, которым не проводилось генотипирование, в ходе анализа рассчитывались затраты на случаи с развитием тромбоза стента, которые требовали замены антиагрегантного препарата. Помимо этого, для каждой стратегии лечения были рассчитаны затраты на стационарную помощь, на коррекцию кровотечений и риск развития серьезных нежелательных сердечных событий (MACE). Одним из серьезных нежелательных событий на фоне антиагрегантной терапии является тромбоз стента, его возникновение требует повторного хирургического вмешательства с дополнительными затратами. Стоимость характеристики на проведение хирургического вмешательства, оказание стационарной помощи при кровотечениях и MACE рассчитывали по тарифам на виды медицинской помощи, включая высокотехнологичную, включенным в базовую программу обязательного медицинского страхования по Астраханской области за 2021 г. [17] (табл. 3).

Завершающим этапом исследования стало проведение двухфакторного анализа (шаг ± 50 %) чувствительности полученных результатов значений CUA следующих показателей: частота встречаемости медленных и промежуточных метаболиторов в группе пациентов с ОКС и стоимость генетического тестирования.

Таблица 3. Величины, использованные при расчете затрат в построении модели дерева решений для анализа «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)

Table 3. Values used in the calculation of costs in the construction of a decision tree model for the cost-utility analysis of the studied strategies for the treatment of patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

Наименование вида медицинской услуги	Стоимость, руб.		
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца (баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды))	163 507,00		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю «гематология»	21 397,74		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю «кардиология»	24 454,56		
Проведение 1 ФГТ (из расчета на 100 проб)	300		
Стратегия лечения	Значения QALY [16]		
Клопидогрел без ФГТ с выбором тикагрелора	9,428		
Клопидогрел без ФГТ с выбором прасугрела	9,428		
Тикагрелор без ФГТ	9,533		
Прасугрел без ФГТ	9,446		
Тикагрелор с ФГТ	9,486		
Прасугрел с ФГТ	9,461		
Стратегия лечения	Частота развития неблагоприятных событий (на 10 000 человек)		
	MACE	Тромбоз стента	Кровотечение
ФГТ-1	0,082	0,0104	0,0177
ФГТ-2	0,082	0,0104	0,0177
Клопидогрел-1	0,096	0,091	0,0165
Клопидогрел-2	0,096	0,091	0,0165
Тикагрелор	0,082	0,0104	0,0205
Прасугрел	0,082	0,0104	0,0205

Результаты исследования и их обсуждение. Пациентам с ОКС после имплантации стента показана двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором/прасугрелом, а клопидогрел применяется в случаях недоступности или наличии противопоказаний к применению этих препаратов [18]. С другой стороны, по результатам независимого российского регистра ОКС – РЕКОРД-3, клопидогрел был лидирующим антиагрегантным средством у пациентов с ОКС в России (в 71 % случаев клопидогрел применялся стационарно, в 69 % назначался при выписке из стационара; тогда как для тикагрелора 14 % и 11 %, соответственно) [19]. Учитывая высокий уровень встречаемости носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, «слепое» назначение клопидогрела без предварительного генотипирования в ряде случаев может стать причиной развития клинической резистентности и сниженного антиагрегантного эффекта препарата у промежуточных и медленных метаболизаторов.

По результатам зарубежных исследований, в ходе фармакоэкономического анализа предварительное генотипирование и назначение тикагрелора наиболее часто является самым экономически выгодным вариантом лечения [16, 20]. По результатам анализа «затраты-полезность» настоящего исследования (табл. 4) выявлено, что наименьшее значение коэффициента CUA соответствует стратегии ФГТ-прасугрел – 289 111,00 руб. за 1 величину QALY. Возможным объяснением такого результата может быть разница в стоимости лекарственных препаратов в различных странах и регионах, которая в результате влияет на суммарные затраты.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)
 Table 4. Results of the cost-utility analysis of the studied treatment strategies for patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

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

На рисунке 2 представлены результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат, по которым установлено, что стратегии с предварительным проведением генотипирования всем пациентам являются доминантными – наиболее дешевыми, и обладают наибольшей полезностью.

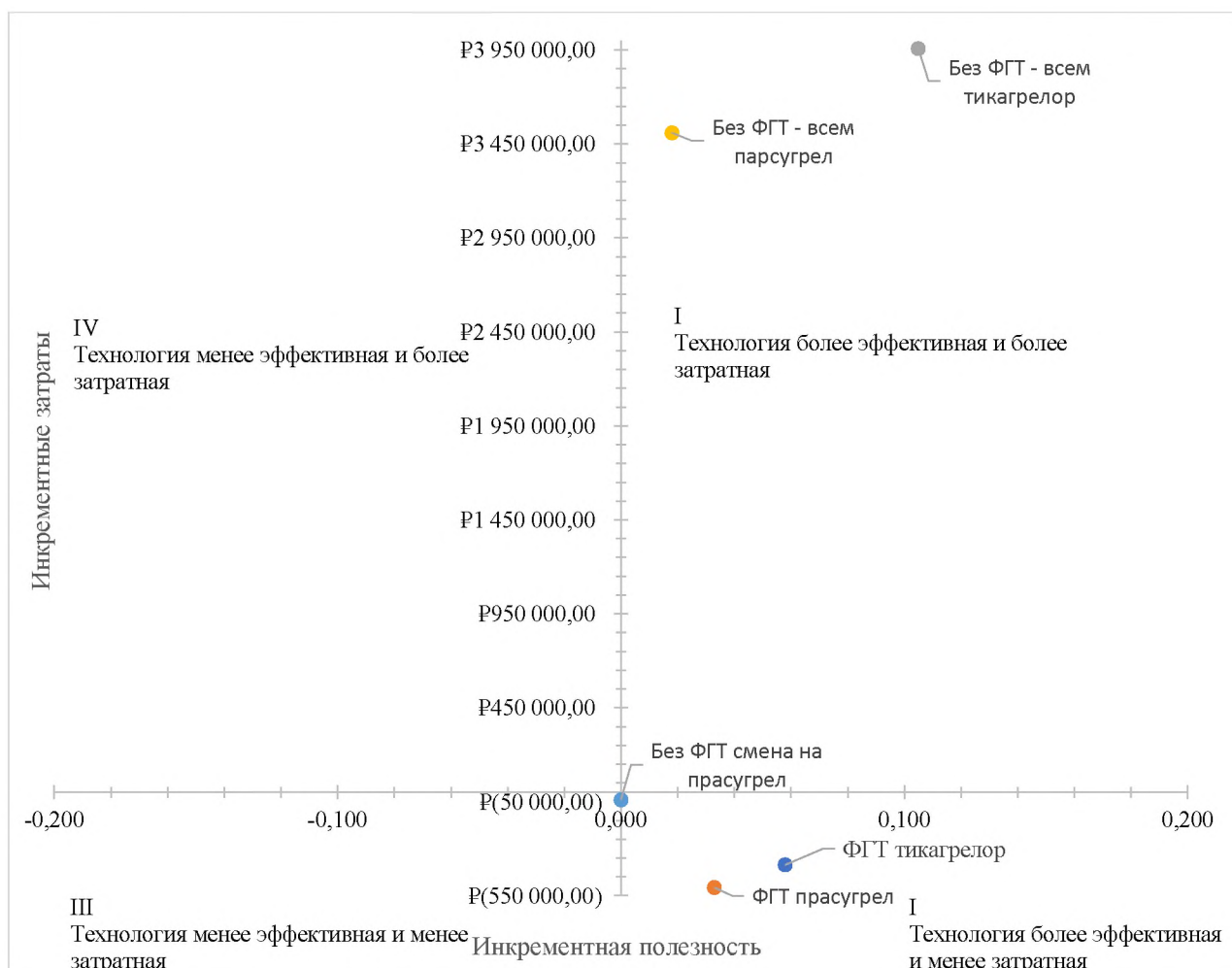


Рис 2. Результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат
 Fig 2. Results of incremental «cost-utility» analysis

По результатам анализа чувствительности, представленным в таблице 5, очевидно, что полученные в ходе моделирования величины CUA устойчивы при одномоментном изменении стоимости генетического тестирования и уровня промежуточных и медленных метаболитов на $\pm 50\%$.

Таблица 5. Результаты анализа чувствительности полученных показателей «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)

Table 5. Results of the sensitivity analysis of the obtained cost-benefit indicators of the studied treatment strategies for patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

Стратегия	Показатель	Диапазон изменения, %	Стоимость ФГТ		
			-50	0	+50
			Значения CUA, руб.		
ФГТ-1	Количество медленных метаболитов	-50	217 414,59	218 995,87	220 577,15
ФГТ-2			211 361,84	212 947,30	214 532,76
Клопидогрел-1			277 860,55	277 860,55	277 860,55
Клопидогрел-2			271 210,11	271 210,11	271 210,11
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасургрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80
ФГТ-1		0	299 515,22	301 096,50	302 677,78
ФГТ-2			287 525,55	289 111,00	290 696,46
Клопидогрел-1			360 466,26	360 466,26	360 466,26
Клопидогрел-2			347 640,40	347 640,40	347 640,40
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасургрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80
ФГТ-1		+50	470 031,92	383 197,13	391 093,84
ФГТ-2			445 711,70	365 274,71	372 718,91
Клопидогрел-1			532 031,96	443 071,97	449 426,25
Клопидогрел-2			506 380,24	424 070,69	429 949,95
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасургрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80

Заключение. По результатам представленного анализа установлено, что более экономически выгодным вариантом лечения является назначение антиагрегантной терапии с предварительным проведением генетического тестирования у всех пациентов с острым коронарным синдромом. Среди всех моделируемых стратегий наиболее выгодными (доминирующими) были варианты генотипирования и назначения у медленных и промежуточных метаболитов по гену *CYP2C19* антиагрегантных средств прасургрела или тикагрелора (CUA 289 111,00 руб. и 301 096,50 руб. за 1 величину QALY, соответственно), а наименее выгодной стала стратегия традиционного назначения тикагрелора всем пациентам в группе (CUA: 755 218,71 руб. за 1 величину QALY).

Имплементация предварительного фармакогенетического тестирования непосредственно до начала антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, которым будет имплантирован стент, является экономически оправданным. Подобный подход позволит за счет персонализации антиагрегантной терапии снизить риск развития неблагоприятных исходов в виде тромбоза стента, а значит, уменьшит потенциальные затраты, связанные с повторным проведением чрескожного коронарного вмешательства.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Список источников

1. Sorich M. J., Rowland A., McKinnon R. A., Wiese M. D. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel : a meta-analysis // *Circulation : cardiovascular genetics*. 2014. Vol. 7, no. 6. P. 895–902. doi: 10.1161/CIRCGENET-ICS.114.000669.
2. Joo H. J., Ahn S. G., Park J. H., Park J. Y., Hong S. J., Kim S. Y., Choi W., Gwon H., Lim Y. H., Kim W., Kang W. C., Cho Y. H., Kim Y. H., Yoon J., Shin W., Hong M. K., Garg S., Jang Y., Lim D. S. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention : a prospective multicentre registry study // *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, no 1. P. 1-9. doi: 10.1038/s41598-017-18134-y.
3. Xi Z., Fang F., Wang J., AlHelal J., Zhou Y., & Liu W. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and meta-analysis // *Platelets*. 2019. Vol. 30, no 2. P. 229–240. doi: 10.1080/09537104.2017.1413178.
4. Lee C. R., Luzum J. A., Sangkuhl K., Gammal R. S., Sabatine M. S., Stein C. M., Kisor D. F., Limdi N. A., Lee Y. M., Scott S. A., Hulot J. S., Roden D. M., Gaedigk A., Caudle K. E., Klein T. E., Johnson J. A., Shuldiner A. R. Clinical Pharmacogenetics Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022. Vol. 112, no. 5. P. 959–967. doi: 10.1002/cpt.2526.
5. Сычев Д. А., Шуев Г. Н., Торбенков Е. С., Адриянова М. А. Персонализированная медицина : взгляд клинического фармаколога // *Consilium medicum*. 2017. Т. 19, № 1. С. 61–68.
6. Мирзаев К. Б., Федоринов Д. С., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15, № 3. С. 393–406. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
7. Pereira N. L., Rihal C. S., So D. Y. F., Rosenberg Y., Lennon R. J., Mathew V., Goodman S. G., Weinshilboum R. M., Wang L., Baudhuin L. M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y. P., Geller N., Bailey K., Farkouh M. E. Clopidogrel pharmacogenetics : state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study // *Circulation : Cardiovascular Interventions*. 2019. Vol. 12, no. 4. P. e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
8. Brown S. A., Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine // *Journal of personalized medicine*. 2018. Vol. 8, no. 1. P. 8. doi: 10.3390/jpm8010008.
9. Кантемирова Б. И., Тимофеева Н. В., Сычев Д. А. Стародубцев, А. К., Григанов В. И., Шилова, А. А. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т. 6, № 3. С. 136–142.
10. Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Орлова Е. А., Чернышева Е. Н. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022. № 6–2 (120). С. 156–159. doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.060.
11. Song Y. Y., Lu Y. Decision tree methods : applications for classification and prediction // *Shanghai archives of psychiatry*. 2015. Vol. 27, no. 2. P. 130. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215044.
12. Приказ Минздрава России от 27.05.2002 № 163. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». URL: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>.
13. Ягудина Р. И., Сороковиков И. В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. Т. 5, № 2. С. 9–12.
14. Рекомендации Российского кардиологического общества, одобренные научно-практическим советом Минздрава РФ. URL: https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/.
15. Сервис Аптека.ру. URL: <https://apteka.ru/astrahan/>.
16. Kazi D. S., Garber A. M., Shah R. U., Dudley R. A., Mell M. W., Rhee C., Moshkevich S., Boothroyd D. B., Owens D. K., Hlatky M. A. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome // *Annals of internal medicine*. 2014. Vol. 160, no. 4. P. 221–232. doi: 10.7326/M13-1999.
17. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Астраханской области. Тарифы обязательного медицинского страхования по Астраханской области на 2021 год. URL: <https://astfond.ru/oms/tarify/2021/>.
18. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf.
19. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 4. С. 16–24. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.

20. Kim K., Touchette D. R., Cavallari L. H., Ardati A. K., DiDomenico R. J. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019. Vol. 33, no. 5. P. 533–546. doi: 10.1007/s10557-019-06896-8.

References

1. Sorich M. J., Rowland A., McKinnon R. A., Wiese M. D. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circulation: cardiovascular genetics*. 2014; 7(6):895-902. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000669.
2. Joo H. J., Ahn S. G., Park J. H., Park J. Y., Hong S. J., Kim S. Y., Choi W., Gwon H., Lim Y. H., Kim W., Kang W. C., Cho Y. H., Kim Y. H., Yoon J., Shin W., Hong M. K., Garg S., Jang Y., Lim D. S. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study. *Scientific reports*. 2018; 8(1):1-9. doi: 10.1038/s41598-017-18134-y.
3. Xi Z., Fang F., Wang J., AlHelal J., Zhou Y., & Liu W. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019; 30(2):229-240. doi: 10.1080/09537104.2017.1413178.
4. Lee C. R., Luzum J. A., Sangkuhl K., Gammal R. S., Sabatine M. S., Stein C. M., Kisor D. F., Limdi N. A., Lee Y. M., Scott S. A., Hulot J. S., Roden D. M., Gaedigk A., Caudle K. E., Klein T. E., Johnson J. A., Shuldiner A. R. Clinical Pharmacogenetics Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
5. Sychev D. A., Shuev G. N., Torbenkov E. S., Adrijanova M. A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–68. (In Russ).
6. Mirzaev K. B., Fedorinov D. S., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3):393–406. (In Russ). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
7. Pereira N. L., Rihal C. S., So D. Y. F., Rosenberg Y., Lennon R. J., Mathew V., Goodman S. G., Weinshilboum R. M., Wang L., Baudhuin L. M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y. P., Geller N., Bailey K., Farkouh M. E. Clopidogrel pharmacogenetics: state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019; 12(4): e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
8. Brown S. A., Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine. *Journal of personalized medicine*. 2018; 8(1):8. doi: 10.3390/jpm8010008.
9. Kantemirova B. I., Timofeeva N. V., Sychev D. A., Starodubcev A. K., Griganov V. I., Shilova A. A. A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the Astrakhanian region. *Astrakhan Medical Journal*. 2011; 6 (3): 136–42. (In Russ.).
10. Abdullaev M. A., Kantemirova B. I., Orlova E. A., Chernysheva E. N. Pharmacoeconomic aspects of personalized treatment of patients suffering from acute coronary syndrome: regional analysis. *International Research Journal*. 2022; 6-2(120):156–159. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.060.
11. Song Y. Y., Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai archives of psychiatry*. 2015; 27 (2): 130. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215044.
12. Order of the Ministry of Health of Russia dated May 27, 2002 No. 163. "On Approval of the Industry Standard Clinical and Economic Research. General Provisions". URL: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>.
13. Yagudina R. I., Sorokovikov I. V. Methodology of cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2012; 5(2):9-12. (In Russ.).
14. Guidelines of the Russian Society of Cardiology, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/.
15. Service Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/astrahan/>.
16. Kazi D. S., Garber A. M., Shah R. U., Dudley R. A., Mell M. W., Rhee C., Moshkevich S., Boothroyd D. B., Owens D. K., Hlatky M. A. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Annals of internal medicine*. 2014; 160(4):221-232. doi: 10.7326/M13-1999.
17. Territorial fund of Compulsory Medical Insurance of the Astrakhan region. Tariffs of compulsory medical insurance in the Astrakhan region for 2021. URL: <https://astfond.ru/oms/tarify/2021/>.
18. Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf.
19. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016; 4:16–24. (In Russ). doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
20. Kim K., Touchette D. R., Cavallari L. H., Ardati A. K., DiDomenico R. J. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019; 33(5):533-546. doi: 10.1007/s10557-019-06896-8.

Информация об авторах

М.А. Абдуллаев, ассистент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

Б.И. Кантемирова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: belakantemirova@rambler.ru.

Е.Н. Чернышева, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломной подготовки, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

А.Н. Романова, аспирант кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha.styles005@gmail.com.

Information about the authors

M.A. Abdullaev, Assistant of Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

B.I. Kantemirova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: belakantemirova@rambler.ru.

E.N. Chernysheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

A.N. Romanova, Post graduate student of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha.styles005@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 01.03.2023; одобрена после рецензирования 15.03.2023; принята к публикации 24.03.2023.

The article was submitted 01.03.2023; approved after reviewing 15.03.2023; accepted for publication 24.03.2023.