

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить клинико-экономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования (ФГТ) при назначении дабигатрана этексилата при терапии неклапанной фибрилляции предсердий (нФП) в сравнении с тактикой без ФГТ.

Материалы и методы. Фармакоэкономическая модель построена на основании обобщенных данных опубликованных клинических, эпидемиологических и клинико-экономических исследований.

Результаты и обсуждение. Применение ФГТ по носительству аллельного варианта *rs2244613* гена *CES1* для корректировки дозировки назначаемого дабигатрана этексилата у пациентов с нФП может являться более экономически выгодной стратегией профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с нФП. Так, за счет снижения числа нежелательных лекарственных реакций в виде малых и больших кровотечений разница в затратах на лечение в группе с ФГТ по сравнению с группой со стандартной тактикой фармакотерапии на 100 пациентов составила 11 827,65 руб. Ожидаемые затраты на одного пациента в год при стандартном лечении составили 36 051,35 руб., тогда как в группе с ФГТ они равнялись 35 933,07 руб. Разница составила 1182,76 руб. в пользу фармакогенетического подхода

Заключение. Подход с использованием ФГТ для корректировки дозировки дабигатрана может позволить снизить стоимость фармакотерапии за счет снижения риска побочных реакций в виде малых и больших кровотечений.

Ключевые слова: дабигатран, фармакоэкономика, фармакогенетическое тестирование, *CES1*.

Для цитирования: Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 22–27. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000379

Comparative clinical and economic evaluation of pharmacogenetic testing application for dabigatran in patients with atrial fibrillation

Sh.P. Abdullaev, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical and economic feasibility of pharmacogenetic testing (PGT) for dabigatran etexilate administration in the treatment of atrial fibrillation (AF) without valve in comparison with tactics without pharmacogenetic testing.

Materials and methods. The pharmacoeconomic model was done using generalized data from published clinical, epidemiological and clinical-economic studies.

Results and discussion. Application of PGT on the carrier of allelic variant *rs2244613* of *CES1* gene for adjustment of dabigatran etexilate dosage in patients with non-valve AF may be more cost-effective strategy for prevention of thromboembolic complications in patients with non-valve AF. Thus, due to the decrease in the number of undesirable drug reactions in the form of minor and major bleedings, the difference in treatment costs in the group with PGT compared to the group with standard pharmacotherapy tactics per 100 patients was 11 827.65 rubles. The expected cost per patient per year for standard treatment was 36 051.35 rubles, while in the group with PGT it was 35 933.07 rubles. The difference was 1182.76 rubles in favor of the pharmacogenetic approach

Conclusion. A PGT approach to correct dabigatran dosage can reduce the cost of pharmacotherapy by reducing the risk of adverse reactions of minor and major bleeding.

Keywords: dabigatran, pharmacoeconomics, pharmacogenetic testing, *CES1*.

For citation: Abdullaev Sh.P., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Comparative clinical and economic evaluation of pharmacogenetic testing application for dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 22–27. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000379

ДЭ – дабигатрана этексилат
МНО – международное нормализованное отношение
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
нФП – неклапанная фибрилляция предсердий
ОМС – обязательное медицинское страхование

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТ – стандартная терапия
ФГТ – фармакогенетическое тестирование
ФП – фибрилляция предсердий
CES – карбоксилэстераза

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности среди населения. Ежегодно от СЗ умирают 17,9 млн человек, что составляет 31% от

общей смертности в мире [1]. По прогнозам, к 2030 г. это число увеличится до 23,6 млн [2].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой сердечной аритмии. ФП увеличивает риск и ухудшает исход эмболических инсультов, вплоть до смерти. Из-за больших масштабов заболеваемости и клини-

ческих исходов ФП признана одной из угроз для глобального общественного здравоохранения. В США расходы, связанные с ФП, ежегодно оцениваются в 6–26 млрд долларов [3], и 50–70 % из них приходится на этап госпитализации пациента при осложнениях ФП, в том числе при инсультах и тромбэмболических осложнениях [4]. По этой причине профилактика инсульта и тромбэмболий остается одной из критически важных целей терапии ФП. Антитромботическая фармакотерапия – общепризнанный метод первичной и вторичной профилактики при ФП.

На сегодняшний день антагонисты витамина К (в большей степени варфарин) остаются наиболее распространенной группой препаратов антитромботической терапии. Несмотря на явные клинические преимущества по снижению риска инсульта и тромбэмболий, антагонисты витамина К обладают целым рядом недостатков: медленное развитие действия, узкий терапевтический диапазон действия, необходимость подбора дозировки контроля уровня международного нормализованного отношения (МНО), взаимодействие с пищей и с другими лекарственными препаратами. Также выявлена генетически детерминированная межличностная вариабельность действия варфарина. Показано, что полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1* определяют параметры фармакодинамики и фармакокинетики препарата, что объясняет разную чувствительность к препарату между пациентами. Знание о генетических детерминантах эффективности и безопасности варфарина позволило создать несколько алгоритмов и формуляров по подбору дозы и снизить частоту кровотечений как побочного эффекта на начальной стадии фармакотерапии. Тем не менее упомянутые выше недостатки остались.

На протяжении долгого времени антагонисты витамина К оставались единственной группой препаратов, снижающих риск развития инсульта при ФП. Однако в 2009 г. опубликованы результаты исследования RE-LY [5], в котором показано, что прямой ингибитор тромбина дабигатран (Прадакса, Boehringer Ingelheim, Германия) у пациентов с ФП уменьшает риск инсульта более эффективно, чем варфарин, при относительно одинаковом риске кровотечений. В отличие от варфарина, дабигатран обладает более широким терапевтическим диапазоном, не требует постоянного контроля МНО, принимается в фиксированных дозировках, что дополнительно повышает комплаентность терапии. Несмотря на эти преимущества, дабигатран, как и варфарин, сохраняет межличностную вариабельность в фармакокинетике и чувствительности к препарату, что отражается на его эффективности и безопасности у разных групп населения.

Дабигатран – высоко полярное соединение, не имеет биодоступности при пероральном приеме, поэтому выпускается в виде пролекарства дабигатрана этексилата (ДЭ). После приема ДЭ в печени и кишечнике под действием ферментов карбоксилэстераз (CES) 1 и 2 метаболизируется в дабигатран и подает в кровь. Показано [6], что метаболизм ДЭ зависит в большей степени от CES1, что позволяет рассматривать CES1 как главное звено биотрансформации ДЭ. В субисследовании RE-LY [7] найдено объяснение вари-

бельности терапевтического эффекта дабигатрана, детерминированное наличием аллельного варианта *c.1168-33A>C (rs2244613)* гена *CES1*. *Rs2244613* кодирует фермент со сниженной функциональной активностью. Это отражается на профиле фармакокинетики ДЭ: носительство *rs2244613* ассоциировано с более низкими значениями остаточной равновесной концентрации активного метаболита дабигатрана. У носителей полиморфизма *rs2244613* отмечается тенденция к снижению риска кровотечений. Данные по риску кровотечений согласуются со значениями сниженной остаточной концентрации дабигатрана у носителей полиморфизма [7]: снижение минимальной концентрации дабигатрана на 15% соответствовало снижению на 33% относительного риска развития любых кровотечений. В другом исследовании [8] получены схожие данные по ассоциации *rs2244613* и значений концентраций дабигатрана в плазме крови, но не клинических исходов. На настоящий момент данный полиморфизм является наиболее перспективной генетической детерминантой безопасности дабигатрана, что может найти отражение в выборе тактики антикоагулянтной терапии и режимов дозирования у пациентов с неклапанной ФП (нФП) с высоким риском развития кровотечений.

На основе знания генетической информации о пациенте разработаны алгоритмы персонализации подбора начальных доз варфарина [9], корректировки дозы симвастатина [10], оптимизации терапии клопидогрелом [11]. Очевидно, что целью персонализации фармакотерапии в первую очередь является повышение эффективности препарата и снижение частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В условиях ограниченности денежных ресурсов в сфере здравоохранения руководители разных уровней оптимизируют растущие финансовые расходы на лекарственное обеспечение населения. Принципы персонализированной медицины (в частности, фармакогенетика) могут послужить эффективным инструментом в этом вопросе. Фармакоэкономический анализ терапевтических практик с использованием фармакогенетики подтверждает их возможную эффективность и полезность на примере варфарина [12, 13], клопидогрела [14] и других препаратов [15]. Однако не существует однозначной экономической оценки в пользу применения подобных фармакогенетических алгоритмов [15]. Вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения, с учетом каждого аспекта такого анализа (свойства препарата, стоимость генетического тестирования, особенности системы здравоохранения в стране и др.).

В связи с этим целью данной работы являлась оценка клинико-экономической целесообразности применения фармакогенетического тестирования (ФГТ) для персонализации выбора дозировки дабигатрана у пациентов с нФП в сравнении с тактикой без ФГТ.

Материалы и методы

Для проведения фармакоэкономического анализа нами предложен дизайн оценки двух подходов назначения дабигатрана: с предварительным ФГТ и без него. На первом этапе произведен информационный поиск клинических исследований для выбора критериев оценки эффективности сравниваемых подходов и выбора модели анализа. Инфор-

Сведения об авторах:

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – м.н.с. отд. молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. РАН; ректор ФГБОУ ДПО «РМАИПО»; ORCID: 0000-0002-4496-3680

Контактная информация:

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., зав. отд. персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины; тел.: +7(985)272-02-53; e-mail: karin05doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994

мационный поиск проводился в базах данных Pubmed, Em-base и Cochrane Library.

В качестве источника данных для фармакоэкономического моделирования использовались результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности дабигатрана в дозировке 110 и 150 мг по сравнению с варфарином у пациентов с нФП RE-LY [5]. В качестве критерия эффективности подходов выбрана частота развития малых и больших кровотечений.

В зарубежных клинико-экономических исследованиях наиболее часто применяемыми методами моделирования являются создание модели Маркова и построение древа решений. В данном анализе выбран метод построения древа решений как более предпочтительный.

Построение модели начинали с разделения гипотетической когорты пациентов в возрасте 65–80 лет с нФП на две группы по 100 человек: группа со стандартной тактикой фармакотерапии и группа ФГТ. В группе стандартного лечения 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 клиренса креатинина, почечная недостаточность и т. д.), принято допущение, что дозировки 110 и 150 мг принимают равное количество пациентов – по 50. У пациентов из группы ФГТ 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 аллеля *A* (*AA*-генотип) снижали дозировку препарата до 110 мг 2 раза в сутки. Структура модели представлена на рисунке.

В работе D.A. Sychev и соавт. [16] показано, что частота носительства *rs2244613* варьирует между различными этническими группами. По этой причине в качестве репрезентативной популяционной группы выбрана русская этническая группа, как наиболее многочисленная в России. Распространенность минорного аллеля *C* по *rs2244613* в русской популяции составляла 28,3% [16]. Исходя из этих данных принято допущение, что в группе ФГТ количество носителей аллеля *C* составляет 28 (*AC+CC*), тогда как не-носителей – 72 (*AA*).

В каждой группе рассчитывалась частота больших и малых кровотечений. Частотные параметры, на основе которых рассчитывалось ожидаемое число кровотечений, взяты из исследований RE-LY [5] и I. Hernandez и соавт. [17]. Большие кровотечения включали внутримозговые и желудочно-кишечные кровотечения [5, 17]. Распределение частот больших кровотечений в литературе сильно варьирует, поэтому для оценки затрат системы здравоохранения при их возникновении мы приняли допущение, что соотношение между внутримозговыми и желудочно-кишечными кровотечениями составит 1:1. В исследовании RE-LY [5] данные о видах и распределении малых кровотечений по локализации не приводятся, соответствующие значения частот и виды малых кровотечений взяты из работы I. Hernandez и соавт. [17]. Малые кровотечения включали гемартроз, вагинальные кровотечения, гематурию, кровохарканье [17, 18]. Носовые и десневые кровотечения не учитывались, так как система здравоохранения не несет затрат и обычно пациенты корректируют такие кровотечения путем самолечения.

Распределение малых и больших кровотечений по локализации в модели не зависит от генотипа, случайно и одинаково во всех группах.

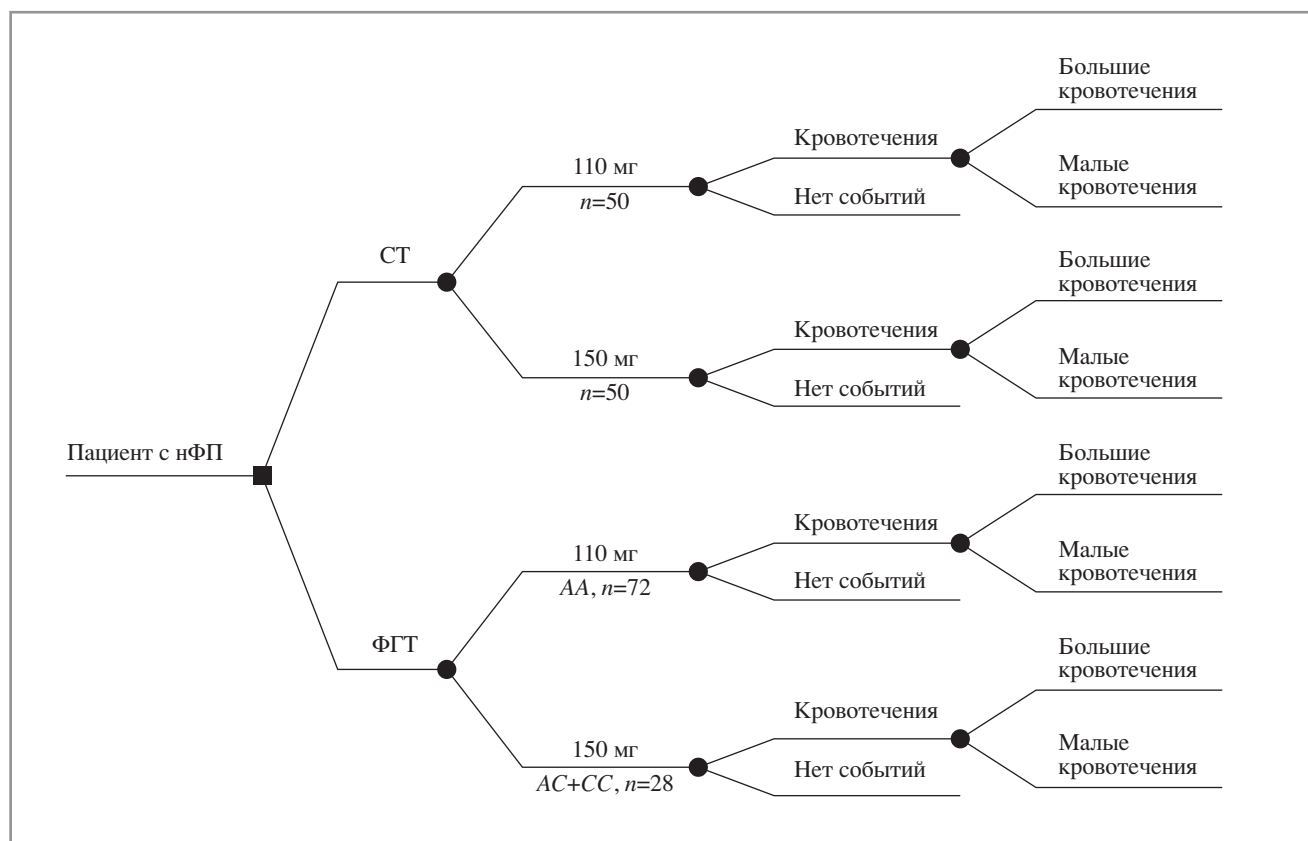


Схема модели древа решений для оценки экономической целесообразности проведения ФГТ при назначении ДЭ у пациентов с нФП. СТ – группа стандартной терапии, ФГТ – группа ФГТ, *n* – количество пациентов.

Таблица 1. Значения частот малых и больших кровотечений, использованных в модели

Событие	Собственная модель				Источник		
	СТ		ФГТ				
			АА	АС+СС			
Дозировка, мг (2 раза в сутки)	110	150	110	150	110	150	
Количество пациентов (n)	50	50	72	28	100		
Частота больших кровотечений	Желудочно-кишечные кровотечения**	1,35*	1,56	1,95*	0,87	2,71*	3,11 [1]
	Внутричерепные кровотечения**						
Частота малых кровотечений	Гемартроз	0,22*	0,25	0,32*	0,14	0,44*	0,5
	Вагинальные кровотечения	0,31*	0,35	0,44*	0,20	0,62*	0,7
	Гематурия	5,28*	6	7,60*	3,36	10,56*	12,0 [3]
	Кровохарканье	0,88*	1	1,27*	0,56	1,76*	2,00

Примечание. * – частота развития кровотечений в группе рассчитана путем умножения частоты кровотечений в группе, получающей дозировку 150 мг, на относительный риск развития кровотечений в группе, получающей дозировку 110 мг (0,87 для больших и 0,88 для малых) из RE-LY; ** – данные о частоте распределения больших кровотечений в литературе сильно варьируют, известно только, что чаще всего имеют место желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения, поэтому в модели мы исходили из допущения, что большие кровотечения включают именно эти варианты с одинаковой частотой – по 50%.

Таблица 2. Средняя стоимость 12 мес лечения одного пациента препаратом Прадакса®

Дозировка, мг	Количество капсул в упаковке, n	Средняя стоимость упаковки, руб.	Суточная доза, мг	Затраты на препарат в год, руб.
150	180	8516	300	34 536,60
110	180	8322	220	33 750,33

Таблица 3. Параметры модели: затраты

Параметр	Стоимость, руб.	Примечание	
Большие кровотечения	Желудочно-кишечные кровотечения	54 940,51	Затраты на стационарное лечение
	Внутричерепные кровотечения	62 367,17	Затраты на стационарное лечение
Малые кровотечения	Гемартроз	12 106,67	С учетом вероятности оказания амбулаторной и стационарной помощи
	Вагинальные кровотечения	116,38	С учетом визита к врачу акушеру-гинекологу
	Гематурия	124,59	С учетом визита к врачу терапевту
	Кровохарканье	124,59	С учетом визита к врачу терапевту
ФГТ для одной пробы	237,21	При генотипировании 100 проб	

Относительный риск развития кровотечений в группе, принимающей дозировку 110 мг 2 раза в сутки, оказался ниже в сравнении с группой, принимающей дозировку 150 мг 2 раза в сутки, и составлял 0,87 для больших и 0,88 для малых кровотечений [5, 19]. Основные частотные параметры для каждой из групп представлены в **табл. 1**.

Стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным открытых источников в сети Интернет, содержащих информацию о розничных ценах на лекарства в г. Москве [20, 21] (**табл. 2**).

Расходы на лечение кровотечений, являющихся абсолютным показанием к госпитализации (желудочно-кишечные кровотечения и острое нарушение мозгового кровообращения), рассчитаны на основе тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) за 2019 г. по г. Москве за законченный случай стационарного лечения [22]. Стоимость амбулаторного посещения врача при развитии малых кровотечений рассчитывалась также исходя из установленных тарифов ОМС.

Затраты на проведение генотипирования получены в ходе собственного расчета себестоимости генетического тестирования, проведенного на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО». 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. Затраты, заложенные в модель, представлены в **табл. 3**.

Эффективность изучаемых подходов фармакотерапии оценивалась на конец периода моделирования (через 12 мес) с помощью анализа «затраты – эффективность» с использованием коэффициента эффективности CER [23]. Данный анализ включает сравнение отношений стоимости лечения к достигнутому показателю эффективности в каждой группе по формулам (1) и (2) [15, 23]:

$$CER = \frac{C_{СТ}}{Ef_{СТ}} \quad (1) \quad CER = \frac{C_{ФГТ}}{Ef_{ФГТ}} \quad (2),$$

где CER – коэффициент «эффективности затрат», $C_{СТ}$ – затраты при использовании стандартной терапии, $C_{ФГТ}$ – затраты при использовании терапии с ФГТ, $Ef_{СТ}$ – ожидаемое число кровотечений при стандартной терапии (показатель эффективности), $Ef_{ФГТ}$ – ожидаемое число кровотечений при терапии с ФГТ (показатель эффективности).

Расчеты по анализу и построение модели проводились в ПО Microsoft Excel.

Таблица 4. Результаты моделирования за период 12 мес

Параметры	СТ		ФГТ	
Дозировка препарата, мг	110	150	110	150
<i>n</i>	50	50	72	28
Затраты на большие кровотечения, руб.	79 349,85	91 206,72	114 263,78	51 075,76
Затраты на малые кровотечения, руб.	9470,13	10 761,51	1397,81	2206,14
Затраты на препарат в год, руб.	1 687 516,67	1 726 830,21	2 430 024,00	967 024,92
Стоимость генетического теста, руб.	–	–	17 078,87	6641,78
Общая стоимость терапии 100 пациентов в год, руб.	3 605 135,08		3 593 307,42	
Стоимость на 1 пациента в год, руб.	36 051,35		35 933,07	
Разница на 100 пациентов, руб.			11 827,65	
Разница на 1 пациента, руб.			1182,76	

Таблица 5. Ожидаемая частота кровотечений у пациентов, получающих дабигатран, в группе со стандартной тактикой терапии и в группе с ФГТ

Группа	<i>n</i>	Большие кровотечения	Малые кровотечения	Всего
СТ	100	2,91	14,29	17,20
ФГТ	100	2,82	13,89	16,71

Таблица 6. Значения фармакоэкономических показателей

Группа	Затраты (С)	Показатель эффективности (Ef)	Коэффициент «эффективности затрат» (CER)
СТ	3 605 135,08	17,20	209 600,88
ФГТ	3 593 307,42	16,71	215 039,34

Результаты и обсуждение

Результаты моделирования показали, что применение ФГТ по аллельному варианту *rs2244613* гена *CES1* для корректировки дозировки назначаемого дабигатрана этексилата у пациентов с нФП может являться более экономически выгодной стратегией профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с нФП. Так, в группах по 100 пациентов за счет снижения числа НЛР в виде малых и больших кровотечений разница в затратах на лечение в группе с ФГТ по сравнению с группой со стандартной тактикой фармакотерапии составила 11 827,65 руб. (табл. 4).

Видно, что ожидаемые затраты на одного пациента в год при стандартном лечении составили 36 051,35 руб., тогда как в группе ФГТ они равнялись 35 933,07 руб. Разница составила 1182,76 руб. в пользу фармакогенетического подхода.

Ожидаемое число кровотечений в группе ФГТ оказалась ниже, за счет чего достигается снижение стоимости терапии и повышается безопасность (табл. 5).

В качестве показателя эффективности (Ef) выбрано снижение частоты кровотечений. В группе с предварительным ФГТ, при большей безопасности терапии за счет снижения частоты кровотечений, меньших затрат на терапию, коэффициент CER выше: 215 039,34 против 209 600,88 для группы со стандартной тактикой терапии без ФГТ (табл. 6).

Таким образом, показано, что при назначении дабигатрана подход с предварительным проведением ФГТ является доминирующей альтернативой (наименее затратной и чуть более эффективной).

Заключение

В исследовании RE-LY [5] при сравнении эффективности и безопасности двух дозировок дабигатрана с варфарином результаты зависели от дозы дабигатрана. Так, в случае приема дозы 110 мг 2 раза в сутки при эффективности, сопоставимой с варфарином, у дабигатрана имелось существенное преимущество в безопасности: более низкая частота крупных кровотечений 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 тромбозов. С другой стороны, при приеме более высокой дозы дабигатрана общая частота крупных кровотечений существенно не отличалась от таковой при приеме варфарина.

В нашем анализе в гипотетической когорте пациентов с нФП сравнивались две стратегии по назначению дабигатрана: с предварительным ФГТ и без него. В зависимости от носительства *rs2244613* в группе с ФГТ назначалась дозировка 110 или 150 мг. Продемонстрировано, что стоимость терапии по стратегии с ФГТ ниже. Данный факт обосновывается предполагаемо меньшей частотой кровотечений, достигаемой за счет подбора дозы дабигатрана с учетом носительства *rs2244613*. Вместе с тем стратегия с ФГТ более безопасна, что также находит отражение в целесообразности использования данного подхода.

Таким образом, у пациентов с ФП ФГТ может быть использовано для повышения безопасности терапии дабигатраном и снижения ее себестоимости.

Ограничения исследования. Моделирование проводилось исключительно на основе данных литературы. При проведении анализа приняты допущения, которые могут не иметь клинического подтверждения. Для более полного выявления разницы в подходах к терапии дабигатраном с ФГТ и без него необходимо проведение собственного пилотного исследования.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00227).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (Ссылка активна на 15.04.2019).
2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M. The worldwide environment of cardiovascular

- disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 Suppl):S1-49. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.002
3. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcom*. 2011;4:313-20. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165
 4. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, Shah N, Chothani A, Savani GT, Mehta K, Parikh V, Rathod A, Badheka AO, Lafferty J, Kowalski M, Mehta JL, Mitrani RD, Viles-Gonzalez JF, Paydak H. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014;129(23):2371-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201
 5. 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):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 6. Shi J, Wang X, Nguyen JH, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016;119:76-84. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.003
 7. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Axelsson 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;127:1404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233
 8. 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;144:1-5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
 9. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharm Ther*. 2017;102(3):397-404. doi: 10.1002/cpt.668
 10. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, Maxwell WD, McLeod HL, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-DeHoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharm Ther*. 2014;96(4):423-8. doi: 10.1038/clpt.2014.125
 11. 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):317-23. doi: 10.1038/clpt.2013.105
 12. You JH. Pharmacogenetic-guided selection of warfarin versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacogenet Genom*. 2014;24(1):6-14. doi: 10.1097/FPC.000000000000014
 13. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, Gage BF. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;150(2):73-83. doi: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00005
 14. Fragoulakis V, Bartsakoulia M, Díaz-Villamarín X, Chalikiopoulou K, Kehagia K, Ramos JGS, Martínez-González LJ, Gkotsi M, Katrali E, Skoufas E, Vozikis A, John A, Ali BR, Wordsworth S, Dávila-Fajardo CL, Katsila T, Patrinos GP, Mitropoulou C. Cost-effectiveness analysis of pharmacogenomics-guided clopidogrel treatment in Spanish patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomi J*. 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41397-019-0069-1
 15. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenom J*. 2017;17(5):395-402. doi: 10.1038/tpj.2017.21
 16. Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzaev KB, Ryzhikova KA, Shuyev GN, Sozaeva ZA, Grishina EA, Mammaev SN, Gafurov DM, Kitaeva EY, Shprakh VV, Suleymanov SS, Bolieva LZ, Sozaeva MS, Zhuchkova SM, Gimaldinova NE, Sidukova EE, Asoskova AV, Mumladze RB. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis. *Mol Biol Rep*. 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s11033-019-04722-w
 17. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):18-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5398
 18. Инструкция по медицинскому применению Прадакса®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bb76178c-cf95-4cbd-9883-6ba08ccb508d&t (Ссылка активна на 23.04.2019).
 19. 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):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
 20. <https://www.medlux.ru/> (Ссылка активна на 15.04.2019).
 21. <https://apteka.ru/> (Ссылка активна на 15.04.2019).
 22. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год от 27 декабря 2018 года. <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi> (Ссылка активна на 22.04.2019).
 23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;4(5):3-8 [Yagudina RI, Kulikov AY, Metelkin IA. "Cost-benefit" analysis methodology for pharmaco-economic research. *Farmakoekonomika*. 2012;4(5):3-8 (In Russ.)].

Поступила 22.05.2019