

Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике

Герасимова К.В.¹, Авксентьева М.В.¹, Сычев Д.А.^{1,2},
Чикало А.О.², Гаврисюк Е.В.², Кукес В.Г.^{1,2}

¹ — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

² — Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития,
109240, Москва, Яузская, д.11. Тел. (495) 915 30 04. E-mail: elmed@yandex.ru

Экономическая приемлемость — обязательное условие для внедрения новых медицинских технологий в клиническую практику, что также относится и к фармакогенетическому тестированию (ФГТ) — самому перспективному инструменту персонализированной медицины. Проведён клинико-экономический анализ применения ФГТ для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике у пациентов с показаниями к применению данного препарата. В группу пациентов, у которых осуществляли персонализацию дозирования варфарина, на основе результатов ФГТ вошли 77 чел., в группу пациентов, которым варфарин назначался «традиционным» методом — 82 чел. Затраты на оказание медицинской помощи были статистически значимо меньше у пациентов, у которых проводилось ФГТ: 263,05 и 506,66 руб. на 1 чел.-мес., $p=0,001$.

Ключевые слова: фармакогенетика, клинико-экономический анализ, варфарин, *CYP2C9*, *VKORC1*

Введение

Качество медицинской помощи традиционно определяется использованием достижений медицинской науки и практики, доступностью современных технологий профилактики, диагностики и лечения [13]. Однако внедрение новых технологий иногда неоправданно тормозится в том числе из-за финансовых ограничений. В то же время новые технологии не обязательно дают существенные преимущества в результатах лечения, но почти всегда требуют дополнительных расходов.

Одной из новых прикладных технологий персонализированной медицины, с которой связывают надежды на улучшение исходов лечения многих заболеваний, является ФГТ — выявление генетических особенностей пациентов, влияющих на фармакологический ответ [12]. Интенсивное развитие фармакогенетики в последние годы привело к появлению понятия *персонализированная (персонифицированная) медицина* — медицина, в основе которой лежит индивидуальный подход к выбору лекарственного препарата (ЛП) и его режима дозирования с учётом факторов, влияющих на фармакологический ответ у конкретного пациента. В настоящее время уже разработано несколько фармакогенетических тестов, однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику низки. Зарубежные авторы отмечают, что ряд проблем, и прежде всего экономических, ограничивает применение ФГТ в клинической практике, среди них — высокая стоимость и низкая физиче-

ская доступность ФГТ, отсутствие убедительного клинико-экономического обоснования целесообразности применения, а также недостаточный уровень знаний в области клинической фармакогенетики у медицинских работников [16]. Проведён ряд зарубежных исследований, посвящённых экономической оценке применения ФГТ в условиях реальной клинической практики [14, 17, 18, 20], однако результаты большинства из них свидетельствуют о том, что экономическая целесообразность применения ФГТ для персонализации дозирования варфарина пока остаётся сомнительной. Учитывая различные экономические условия в разных странах, результаты, полученные в одной стране, нельзя переносить на другие. В условиях российского здравоохранения экономическая приемлемость ФГТ остаётся неопределённой.

Цель исследования — провести клинико-экономический анализ применения ФГТ для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике.

Материалы и методы

В пилотном исследовании изучены результаты и стоимость ведения больных мерцательной аритмией, получающих варфарин, доза которого подобрана традиционным методом или по результатам ФГТ. В качестве источника информации о результатах лечения и

объёмах медицинской помощи использовались материалы ретроспективно-проспективного клинического исследования, проведённого кафедрой клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на базе ГКБ №23 и ГКБ №36 г.Москвы в 2008 г. В исследование включены 2 группы пациентов:

- группа 1 получала лекарственную терапию варфарином, доза которого подбиралась традиционно, без ФГТ;

- больным в группе 2 доза варфарина подбиралась по результатам ФГТ в соответствии с алгоритмом на сайте www.warfarindosing.org [9].

Группы не различались по возрасту, полу пациентов и распределению пациентов по генотипу (табл. 1).

Оценивались результаты лечения в обеих группах по следующим показателям: частота выхода международного нормализованного отношения (МНО) за пределы нормальных значений; число кровотечений на 100 чел.-мес. наблюдения; число больных, у которых наблюдались кровотечения, на 100 чел.-мес. наблюдения.

Рассчитывались затраты на лечение пациентов в обеих группах, включая расходы на варфарин, определение МНО, визиты к врачу, обусловленные выходом уровня МНО за границы терапевтических значений, лечение кровотечений, имевших место на фоне терапии, и на проведение ФГТ (в группе 2). Расчёт затрат проводился на основании тарифов системы ОМС г.Москвы за 2009 г. с поправочным коэффициентом, отражающим долю средств ОМС в общих расходах здравоохранения. Для расчёта затрат на кровотечения трёх локализаций (геморроидальное, гемифталм и гемартроз) использовалась экспертная оценка объёмов медицинской помощи больным в этих клинических ситуациях. Стоимость ФГТ для персонализации дозирования варфарина, которое использовали, составляла 850 руб., что соответствовало минимальной стоимости данного теста на основе анализа российского рынка ФГТ, выполняемого в коммерческих лабораториях страны по состоянию на 1 января 2011 г. [1].

Проведён клинко-экономический анализ «затраты—эффективность». Рассчитан показатель приращения эффективности затрат (инкрементальный показатель «затраты—эффективность», CERincr): предельная

стоимость предотвращённого кровотечения определяется по формуле:

$$CERincr = \Delta C / \Delta Ef,$$

где:

ΔC — разница в затратах на ведение больных при назначении варфарина без ФГТ и после тестирования;

ΔEf — разница в числе кровотечений у больных при назначении варфарина без ФГТ и после тестирования.

Статистическая обработка данных в исследовании осуществлялась с использованием программ SPSS для Windows и Statistika, v.18.0. Для качественных признаков рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели, 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) для показателей распространённости явлений. Для количественных признаков — средние и стандартные отклонения, медианы и квартили. Оценка значимости различий проводилась с использованием критерия Стьюдента, критерия Манна—Уитни. Применялась сох-регрессия при анализе затрат на ведение пациентов в пилотном исследовании (для оценки, является ли принадлежность к группе независимым предиктором стоимости). Клинко-экономическое моделирование проводилось в программе Excel для Windows.

Результаты и их обсуждение

При оценке результатов и стоимости лечения пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии варфарином в пилотном исследовании было выявлено, что в группе получавших варфарин после ФГТ терапия была более безопасной:

- частота выхода МНО за пределы нормы в первой группе была статистически значимо больше, чем во второй: 10,3 и 1,2% от всех измерений ($p=0,05$, $t=1,994$);

- число кровотечений на 100 чел.-мес. наблюдений в группе без выполнения ФГТ составило 8,0, а в группе после проведения ФГТ — 0,6 (всего имело место 56 и 3 кровотечения в группах 1 и 2 соответственно);

- число больных, у которых наблюдались кровотечения, составило 3,42 и 0,68 на 100 чел.-мес. (всего кровотечения были у 24 и 3 больных в группах 1 и 2 соответственно) ($p=0,000054$, $t=3,225$).

Таблица 1

Характеристика пациентов в пилотном клинко-экономическом исследовании фармакогенетического подхода к дозированию варфарина

Характеристика	Группа 1 (без ФГТ; n=82)	Группа 2 (после ФГТ; n=77)
Мужчины, абс. (%)	42 (52,4%)	43 (57,1%)
Женщины, абс. (%)	40 (47,6%)	34 (42,9%)
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	63,5 $\pm$ 10,3	60,0 $\pm$ 12,0
Доля лиц с генотипами "высокого риска" (CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3, AA по G3673A гена VKORC1), %	40,15	48,0
Примечание. Статистически значимые различия между группами отсутствуют		

Затраты на ведение пациента, получающего варфарин после ФГТ и без него, по результатам пилотного клинико-экономического исследования, руб. на 1 человеко-месяц наблюдения

Затраты	Группа 1, без ФГТ	Группа 2, после ФГТ	p
Варфарин	134,97±67,6	134,46±53,69	0,001
Выполнение МНО	32,05±11,25	30,04±3,17	0,0028
Визиты к врачу при отклонении значений МНО от нормы	56,19±41,13	10,54±8,27	0,001
Всего	223,21±83,49	175,04±46,12	0,000021
Всего с учётом кровотечений	506,66	263,05	0,001
Всего с учётом кровотечений и фармакогенетического тестирования при минимальной стоимости тестирования (850 руб.)	506,66	410,79	0,002
Примечание. Для оценки значимости различий использовался тест Манна—Уитни			

Затраты на ведение больных после ФГТ были меньше, чем при подборе дозы варфарина традиционным методом (табл. 2). Если учесть расходы на проведение ФГТ, то при цене теста 850 руб. ФГТ оставалась более экономичной технологией, но при цене 12 000 руб. экономии затрат уже не наблюдалось. В этом случае дополнительные расходы на одно предотвращённое кровотечение составили 27 242,97 руб. В сох-регрессии подтверждена гипотеза о том, что принадлежность к группе (без ФГТ или после ФГТ) является независимым предиктором затрат.

Заключение

Однозначно доказано, в том числе и в отечественных исследованиях, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркёру *G3673A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении [2–5, 7, 8]. Для российских пациентов оптимальным алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов ФГТ является формула F.V. Gage [10]. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами ФГТ может быть сделан посредством on-line-калькулятора (<http://www.warfarindosin.org>) или модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты ФГТ по *CYP2C9* и *VKORC1* могут прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина. Использование ФГТ для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза [9], госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических

осложнений на 43% [15]. Однако следует отметить, что, если однозначно доказана польза от ФГТ только в отношении снижения сроков подбора дозы, то в отношении сокращения количества кровотечений данные исследований противоречивы [16]. Однако, как показывают результаты зарубежных исследований, очевидная клиническая польза данного вида ФГТ, экономическая эффективность от внедрения подобной технологии в клиническую практику не столь очевидны [14, 17, 18, 20].

В нашем проспективном исследовании с «историческим» контролем продемонстрировано, что в конечном итоге практическое использование ФГТ для персонализации дозирования экономически оправданно в условиях реальной клинической практики: затраты на оказание медицинской помощи пациентам, у которых использовалось ФГТ, были статистически значимо меньше, чем у пациентов, не проходивших тестирование (263,05 и 506,66 руб. на 1 чел.-мес., $p=0,001$). Однако в другом отечественном исследовании преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина перед традиционным обнаружено не было, что, по-видимому, было связано с меньшим количеством пациентов, включённых в исследование, более коротким сроком наблюдения и отсутствием геморрагических осложнений при применении варфарина [7].

Результаты нашего исследования должны быть стимулом для продолжения клинико-экономической оценки ФГТ для персонализации дозирования варфарина, как, впрочем, и других видов ФГТ, так как без подобных исследований невозможно научно обоснованное внедрение подобных технологий в практическое здравоохранение. Поэтому в перспективе, при появлении результатов большего количества проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности применения ФГТ для персонализации дозирования варфарина, следует провести метаанализ с оценкой экономического преимущества данного подхода в условиях отечественной системы здравоохранения.

Список литературы

1. Герасимова К.В., Сычев Д.А., Авксентьева М.В., Кукес В.Г. Информированность специалистов здравоохранения о фармакогенетическом тестировании и его доступность в Российской Федерации // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. — 2010. — №3. — С. 12—18.
2. Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У., Моршкина С.Ю., Погода Т.В., Саркисова Н.Д., Сулимов В.А., Сыркин А.Л. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий // Кардиология. — 2008. — Т. 48, №5. — С. 65—68.
3. Загорская В.Л., Игнатьев И.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.М., Емельянов Н.В., Сычев Д.А., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Полиморфный маркер *G3673A* гена *VKORC1* — новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. — 2008. — №1. — С. 29—33.
4. Лифшиц Г.И., Новикова Я.В. Полиморфные варианты *CYP2C9* и *VKORC1* у пациентов с патологией венозной системы нижних конечностей // Амбулаторная хирургия. — 2007. — №4. — С. 153—154.
5. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Добровольский О.Б., Панченко Е.П. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9 (*CYP2C9*) и безопасность терапии варфарином // Кардиология. — 2008. — Т. 48, №3. — С. 52—57.
6. Рачина С., Корнева Е., Милягин В., Козлов Р., Романов А., Эйдельштейн М. Целесообразность фармакогенетического скрининга при фибрилляции предсердий // Врач. — 2011. — №6. — С. 26—31.
7. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В., Патрушев Н.Л. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, №5. — С. 47—54.
8. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. Аллельные варианты *CYP2C9 2* и *CYP2C9 3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №6. — С. 47—50.
9. Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В., Наумова Ю.В., Дмитриев В.А., Кропачева Е.С., Добровольский О.Б., Панченко Е.П., Ташенова А.И., Кукес В.Г. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования // Кардиология. — 2010. — №5. — С. 42—46.
10. Сычев Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? // Кардиология. — 2010. — №4. — С. 35—37.
11. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В., Булытова Ю.М., Раменская Г.В., Добровольский А.Б., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. — 2007. — №1. — С. 57—60.
12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под ред. Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 248 с.
13. Шепин О.П., Стародубов В.И., Линденбратен А.Л., Галанова Г.И. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи. — М., 2002. — 174 с.
14. Eckman M.H., Rosand J., Greenberg S.M., Gage B.F. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. — 2009. — Jan. 20. — Vol. 150(2). — P. 73—83.
15. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E., O Kane D.J., Xia F., Verbrugge R.R., Gage B.F., Teagarden J.R. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Jun. 22. — Vol. 55(25). — P. 2804—2812.
16. Limdi N.A., Veenstra D.L. Expectations, validity and reality in Pharmacogenetics // J. Clin. Epidemiol. — 2010. — Sep. — Vol. 63(9). — P. 960—969.
17. McWilliam A., Lutter R., Nardinelli C. Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetic Testing: The Case of Warfarin // Clin. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 76. — P. 6—23.
18. Schalekamp T., Boink G.J., Visser L.E., Stricker B.H., de Boer A., Klungel O.H. *CYP2C9* genotyping in acenocoumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring // Clin. Pharmacol. Ther. — 2006. — Jun. — Vol. 79(6). — P. 511—520.
19. Vorob'eva N.M., Panchenko E.P., Dobrovol'ski A.B., Titaeva E.V., Khasanova Z.B., Konovalova N.V., Postnov A.Iu., Kirienko A.I. Polymorphisms of genes *CYP2C9* and *VKORC1* in patients with venous thromboembolic complications in Moscow population: effects on stability of anticoagulant therapy and frequency of hemorrhage // Ter. Arkh. — 2011. — Vol. 83(6). — P. 59—65.
20. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy — a decision analysis // Thromb. Haemost. — 2004. — Sep. — Vol. 92(3). — P. 590—597.

Economic analysis of the use of pharmacogenetic testing for personalized dosing of indirect anticoagulant warfarin in clinical practice

Gerasimova K.V.¹, Avksentyeva M.V.¹, Sychev D.A.^{1,2},
Chikalo A.O.², Gavrisyuk E.V.², Kukes V.G.^{1,2}

¹ — First Moscow State Medical University,

109240, Moscow, Yuzskaya 11, tel./fax (495) 915 30 04, e-mail: elmde@yandex.ru

² — Center for Clinical Pharmacology of Russian Ministry of Public Health, 109240, Moscow, Russia

Economic acceptability is a prerequisite for the introduction of new medical technologies into clinical practice, which also applies to pharmacogenetic testing (PGT). PGT is very promising tool for personalized medicine. We made an economic analysis of clinical application of FGT to personalize dosing of indirect anticoagulant warfarin in clinical practice. In the group of PGT included 77 patients, in the control group — 82 patients. The cost of medical care were significantly less in patients PGT vs control group: 263.05 vs 506.66 rubles. 1 person-month, $p=0.001$.

Key words: pharmacogenetics, economic analysis, warfarin, *CYP2C9*, *VKORC1*