

Чертовских Яна Валерьевна

**Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические
аспекты**

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, профессор РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мирзаев Карин Бадавиевич

Официальные оппоненты:

Напалков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ ФГАОУ ВО «РУДН»

Защита диссертации состоится « 29 » июня 2023 года в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО www.rmapo.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023года

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

Актуальность темы диссертации

Ишемическая болезнь сердца остается наиболее распространенной причиной смерти, на долю которой приходится до 16% от общего числа смертей в мире, что в абсолютных значениях составляло 8,9 млн случаев в 2019 году. Второй наиболее распространенной причиной смертности является инсульт, на которую приходится до 11% смертей в мире [10 ведущих причин смерти в мире - ВОЗ, 2020 г]. Профилактика тромботических осложнений при ФП остается первичной целью лечения для специалистов терапевтического профиля. Известно, что терапия АВК обеспечивает стабильную профилактику тромботических осложнений у пациентов с ФП: скорректированная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [Camm AJ, 2010; Lai CL, 2017]. Вместе с тем, выявлено, что генетические особенности человека могут определять чувствительность пациента к оральным антикоагулянтам, обуславливают величину поддерживающей дозы препарата [Wadelius M. 2007]. Природа вариабельности поддерживающих доз лежит в явлении генетической полиморфии, которая характерна для ряда генов изоферментов цитохрома P450 - CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A и другие. Генетические полиморфизмы могут определяться также в генах транспортеров ЛП - гликопротеина-P или OATP1B1-белки. Полиморфизм генов ферментов-метаболизаторов, ферментов-переносчиков может играть «ключевую» роль в фармакокинетике ряда ЛП, широко применяемых для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как непрямые антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, статины и другие [Кукес В.Г.2014, Сычев Д.А., 2016].

При профилактике и лечении тромбоэмболических нарушений большую эффективность показали АВК [Gage V.F., 2017], в частности варфарин. Несмотря на внедрение в повседневную практику технологии подбора дозы варфарина под контролем величины МНО, кровотечения остаются основной опасностью при применении варфарина: частота кровотечений составляет до 26,5%. Полиморфизмы генов изофермента CYP2C9 и комплекс эпоксид-редуктазы витамина К 1 (VKORC1) влияют на 30-50% вариабельности дозировки варфарина [Сироткина О.В., 2006], что значительно отражается на эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Исследования ряда отечественных и зарубежных авторов показывают, что вариабельность детерминируется и на популяционном уровне.

Полиморфизм генов другого изофермента CYP2C19 может определять клинический профиль эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ [Mukdad S., 2020]. Аллельные варианты *2 и *3 гена CYP2C19 кодируют изоформы энзима с низкой ферментативной активностью, что в свою очередь приводит к замедлению образования активной формы клопидогрела [Hulot J.S.,2006].

Еще одним изоферментом системы цитохрома P450 является CYP2D6, который участвует в метаболизме широкого ряда препаратов, в том числе бета-блокаторов. Наличие аллельного варианта CYP2D6*4 приводит к снижению активности фермента, что замедляет метаболизм препаратов и может привести

к проявлению побочных реакций [Zhou SF, 2009]. Например, FDA отмечает, что носительство "медленных" аллелей по CYP2D6 приводит к снижению кардиоселективности метопролола в связи с повышением концентрации метопролола в крови [Bijl MJ, 2009]. Так у гомозигот CYP2D6*4 наблюдалась выраженная брадикардия, что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот [Сычев Д.А., 2004].

Белком-транспортёром, полиморфизм гена которого также обладает большой клинической значимостью, является OATP1B1. Установлено, что носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 (с.521T>C) достоверно ассоциировано с повышенным риском развития статин-индуцированной миопатии [Link E, 2008; Carr DF, 2013]. В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда [Vesquemont L, 2010], существуют рекомендации CPIC по фармакогенетическому тестированию для персонализации режимов терапии симвастатином [Ramsey LB, 2014]. Выбор правильной тактики фармакотерапии статинами особенно актуален для пациентов, нуждающихся в высоких дозах статинов, страдающих от гиперхолестеринемии и, связанных с ней, коронарных осложнений.

Исследования последних лет показывают, что полиморфизм гена гидролазы CES1 может определять межиндивидуальные различия безопасности дабигатрана – прямого орального антикоагулянта группы ингибиторов тромбина – связанных со снижением концентрации препарата у носителей полиморфизма *rs2244613*. Однозначных данных пока нет, но предполагается, что маркер может использоваться для персонализации антикоагулянтной терапии дабигатраном, в том числе, с учетом этнического фактора [Сычев Д.А., 2019].

Расширение знаний в области фармакогенетики позволило выявить расово-этнические особенности различий фармакологического ответа в зависимости от распространённости генетических биомаркёров в том или ином регионе. Данный аспект может играть важную роль при принятии клинических решений, особенно в такой многонациональной стране как Россия. В Республике Саха (Якутия), где большую часть населения составляет коренной народ республики, существует потребность в оптимизации применения ЛП сердечно-сосудистого профиля с учетом генетических особенностей местного населения. Существует необходимость дальнейшего расширения использования фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии и повышения качества обеспечения медицинской помощью населения.

Степень разработанности проблемы. В настоящее время продолжается активное изучение роли генетических маркеров в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Нередко наблюдаемая вариабельность фармакологического ответа в следствие индивидуальных различий в скорости биотрансформации на уровне изоферментов цитохрома P-450 находит

отражение, в том числе, и на популяционном уровне. В России вопрос этнической чувствительности к ЛП нашел отражение в ряде работ отечественных авторов [Кукес В.Г., 2004; Сычев Д.А., 2006; Сулейманов С.Ш., 2003; Макеева О.А, 2008; Мирзаев К.Б., 2015; Баирова Т.А., 2018г. и другие].

Известно, что лица европейского происхождения, которые являются носителями аллелей *2 и *3 CYP2C9 более чувствительны к варфарину, что подбор дозы варфарина с учетом генотипа повышает безопасность терапии [Lindh JD.2004; Mizzi.2016 Gage BF., 2017]. Различная частота носительства медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 показана в российских исследованиях у чукчей, эвенков, 3% и 9%, 3 и 7% соответственно [В.Г. Кукес, 2006]. Вариация CYP2C19*2, по данным проанализированных исследований, была выше среди представителей монголоидной расы. Изученная частота данного генотипа наблюдалась среди калмыков, а наименьшая – среди ингушей. Носительство клинически значимого генотипа CYP2C19*3 изучалось не во всех исследованиях; наибольшая частота составила 21,2% среди татар [Мирзаев К.Б., 2014].

Таким образом, до настоящего времени нет четких фармакогенетических критериев, позволяющих персонализировать терапию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов Республики Саха (Якутия), что и явилось основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности, оцененной по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

Задачи исследования

1. Проанализировать этническую чувствительность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов (саха) и русских к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола в группах;

2. Определить вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами путем оценки ассоциаций носительства аллельных вариантов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола соответственно;

3. Оценить возможности использования фармакогенетического тестирования по аллельным вариантам генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

4. Изучить частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями, в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия);

5. Оценить эффективность внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: востребованность, приверженность, отношения врачей и пациентов.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Впервые проведен анализ этнической чувствительности к терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами с помощью сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов и русских;

Выявлена ассоциация подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола и полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 среди якутов;

Фармакогенетическое тестирование позволяет построить прогноз эффективности используемого индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов этнических якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

Установлены и сопоставлены частоты аллельных вариантов и генотипов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди этнических групп якутов и русских;

Оценка результатов внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов этнических якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: востребованность, приверженность, отношения врачей и пациентов - создает условия для оптимизации тактики ведения и повышения эффективности лечения данного контингента больных.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Сформулирована концепция персонализированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов этнических якутов, основанная на анализе особенностей распространенности клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, анализе этнической чувствительности и подобранной дозы антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов. Разработана научная идея фармакогенетического тестирования антагонистов витамина К и β -адреноблокаторов при медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов Республики Саха (Якутия), что сделало возможным получение информации, необходимой для обоснованного персонализированного лечения больных с повышенной этнической чувствительностью к указанным лекарственным препаратам.

Разработанные подходы к персонализации терапии на основе фармакогенетического тестирования к варфарину, клопидогрелу, метопрололу, дабигатрану, статинам могут быть рекомендованы для внедрения в работу

отделений реанимации, неврологии, кардиологии, реабилитации с целью эффективной и безопасной фармакотерапии вышеуказанными препаратами, которые позволят повысить эффективность антикоагулянтной, гиполипидемической, антиаритмической терапии у данной категории больных.

Выявленные особенности распространенности клинически значимых аллельных вариантов полиморфных генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, в популяции в Республике Саха (Якутия) могут быть использованы для оптимизации в данном регионе фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, которые характеризуются высокими показателями смертности и частотой осложнений, а также для профилактики ятрогенных поражений внутренних органов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к данным лекарственным препаратам.

Методология и методы исследования

Теоретической базой диссертационного исследования являются ранее проведенные исследования, установившие ассоциацию полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES, SLCO1B1 с профилем безопасности лекарственных средств в различных этнических группах. Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование клинических (дозирование лекарственных препаратов варфарина, в-блокаторов) и фармакогенетических методов (выявление полиморфизмов генов-кандидатов методом Real-Time PCR). Предметом диссертационного исследования является обоснование персонализации терапии сердечно-сосудистых заболеваний у этнических якутов на основе фармакогенетического тестирования. Объект исследования: пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий; пациенты с гиперлипидемией, пациенты с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом, проходящие лечение и (или) фармакогенетическое тестирование на базе Центра персонализированной медицины ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3». Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Statistica 12.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что фармакогенетические исследования генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6 у якутов позволяют прогнозировать подобранные дозы антагонистов витамина К и бета-блокаторов и обосновать генетические различия в подобранных дозах варфарина, биспролола, метопролола в этнических группах якутов и русских, а на основании выявления частоты аллельных вариантов и генотипов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6, CYP2C19, CES1, SLCO1B1 существует возможность определять этническую чувствительность к медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия), что позволяет прогнозировать дозы назначаемых препаратов и обосновать персонализированный подход к терапии каждого конкретного больного.

2. Компетентность врачей в фармакогенетическом тестировании повышает приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к медикаментозной терапии, что способствует повышению эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ отечественной и зарубежной литературы, определение актуальности темы диссертационного исследования и степени ее разработанности; определение цели и задач исследования, набор пациентов после оценки соответствия критериям включения и исключения, набор биоматериала и участие в проведении генотипирования по CYP2C19, CYP2C9 и VKORC1, CES1, SLC01B1, CYP2D6; формулирование основных положений работы, положений, выносимых на защиту и выводов диссертации, статистическая обработка полученных результатов, подготовка текста диссертации и научных публикаций.

Степень достоверности и апробация результатов диссертационной работы

Аналізу подвергнуты результаты обследования и лечения 825 пациентов этнических якутов, получавших лечение антиагрегантами, антикоагулянтами, в-блокаторами и статинами. Результаты проведенного исследования получены на высокоинформативном сертифицированном оборудовании, калибровка которого в период проводимого исследования осуществлялась согласно инструкции по эксплуатации приборов. Носительство полиморфных маркеров генов CYP2C19, CYP2C9, CES1, CYP2D6 определялось с помощью приборов CFX 96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA, 2013).

Полученные результаты согласуются с опубликованными данными по теме диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала от «1» ноября 2021г.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол 02 апреля 2021 г. (Протокол № 5).

Апробация диссертации состоялась «3» ноября 2021 года на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №9). Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XI международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 06-08 октября 2017 г.), XII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 05-07 октября 2018 г.), II Российской зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (г. Москва, 12-15 февраля 2019 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.18. «Внутренние болезни» и направлениям исследования: – п. № 18 «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний» и п.20 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследований: п № 6 «Исследование фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека»;

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в ведущих научных рецензируемых изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 4 публикации в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 1 публикация в сборнике тезисов и докладов международных и российских конференций, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016611505).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 148 источников: 49- отечественных и 99 - иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах, содержит 45 таблиц и 18 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Клиническая характеристика больных и методы исследования

Основные группы:

1. 84 пациента этнических якутов (саха) с неклапанной фибрилляцией предсердий перед назначением или принимающих варфарин;
2. 76 пациентов этнических якутов (саха) с гиперлипидемиями на терапии статинами;
3. 108 пациентов в коренной популяции Якутии с ИБС, принимающих метопролол или бисопролол;
4. 289 пациентов этнических якутов с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран;
5. 268 пациентов этнических якутов с диагнозом ОКС, принимающих клопидогрел.

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов этнических якутов, принимающих варфарин;
2. Наличие показаний у пациентов этнических якутов, лечившихся метопрололом согласно инструкции по применению препарата;
3. Гиперлипидемия у пациентов этнических якутов, принимающих статины;
4. Неклапанная фибрилляция предсердий, эндопротезирование крупных суставов у пациентов, принимающих дабигатран;
5. Наличие ИБС или стентирования коронарных сосудов у пациентов, этнических якутов, принимающих клопидогрел.

Критерии невключения:

Наличие противопоказаний к применению варфарина, дабигатрана, клопидогреля, метопролола и статинов.

Контрольная группа:

1. 95 пациентов русской национальности с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин;
2. 1071 пациент этнических русских с гиперлипидемиями;
3. 133 пациента этнических русских с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран;
4. 93 пациента этнических русских, планирующих принимать бисопролол, метопролол или принимающих в-блокаторы с отсутствием эффективности дозы;
5. 143 пациента этнических русских с ИБС или ОКС, планирующих или принимающих клопидогрел.

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных

Лечение	Нац.	Пол		Ср. возраст, лет	Критерии включения	Критерии исключения
		муж., %	жен., %			
Варфарин	этно.рус	54 (57%)	41 (43%)	65±13,4	Неклапанная фибрилляция предсердий	Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата Острое кровотечение Беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности) Тяжелые заболевания печени или почек
	якуты	42 (50%)	42 (50%)	61±15,0		
Лечение	Нац.	Пол		Ср. возраст, лет	Критерии включения	Критерии исключения
		муж., %	жен., %			

Продолжение Таблицы 1

Лечение	Нац.	Пол		Ср. возраст, лет	Критерии включения	Критерии исключения	
		муж., %	жен., %				
Бисопролол	этно.рус.	6 (35%)	11 (65%)	72±2,8	ИБС, острый коронарный синдром Планирование или прием метопролола или бисопролола с установленной ЧСС 55-60 уд./в минуту	Гиперчувствительность Беременность Кормление грудью AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада	
	якуты	19 (44%)	24 (56%)	71±1,8			
Метопролол	А*	этно. рус.	7 (16%)	36 (84%)		67±1,1	
		якуты	14 (39%)	22 (61%)		62±2,1	
Б*	этно.рус.	30 (32%)	63 (68%)	66±9,1			
	саха	54 (50%)	54 (50%)	61±12,6			
Статины	Этно.рус	448 (42%)	523 (58%)	57±11	Гиперлипидемия ПА и Пв типа по Фредриксону Планирование терапии статинами	Семейная гиперхолестеринемия	
	якуты	39 (51%)	37 (49%)	66±11,9			
Клопидогрел	этно.рус	84 (59%)	59 (41%)	62,0±13,7	Острый коронарный синдром с/без подъема сегмента ST Прием клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в составе двойной антиагрегантной терапии	Повышенная чувствительность к клопидогрелу или вспомогательным компонентам препарата Тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) Геморрагический синдром	
	якуты	153 (57%)	115 (42%)	63±13,2			
Дабигатран	Этно.рус	39 (29%)	94 (71%)	60,86±16,7	Неклапанная фибрилляция предсердий После ортопедических операций	Тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); Активное клинически значимое кровотечение,	
	якуты	142 (49%)	147 (51%)	61,86±14,7			
Примечание: А* - с целью сравнения подобранной дозы Б* - с целью изучения распространенности генотипов CYP2D6 Во всех группах между этносами не было различий по полу и возрасту							

- II. Проведено проспективное анкетирование для оценки особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: востребованность, приверженность, отношения врачей. Анкетирование проводилось в медицинских организациях, где имеется фармакогенетическое тестирование и в медицинских организациях, где отсутствует фармакогенетическое тестирование. В анкетировании участвовали 34 женщины, 8 мужчин.
- III. Для определения информированности пациентов было проведено анкетирование 36 больных. Была составлена анкета, включающая три блока вопросов: возраст, о пользе фармакогенетического тестирования и удовлетворенность качеством оказания медицинской помощи. По возрасту пациенты были распределены на 4 группы: лица старше 65 лет, младше 25 лет, 45-60 лет, 35-45 лет. Второй блок представлен вопросом, полезно ли было для Вас фармакогенетическое тестирование или нет. Третий блок содержал вопросы о качестве оказания медицинской помощи. На вопросы второго и третьего блоков опрашиваемые имели возможность выбрать несколько вариантов ответов.
- IV. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 12. Использовался критерий Манна – Уитни, анализ Краскелла – Уоллеса, критерий хи -квадрат Пирсона χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ этнической чувствительности терапии путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов и русских.

Подобранная доза варфарина у якутов была статистически значимо меньше, чем у этнических русских – 3,00 (2,50-3,75) мг./сут. vs 4,3 (3,75-5,63) мг./сут. ($p < 0,000001$).

Подобранная доза метопролола у пациентов якутов и этнических русских достоверно не различалась: 50 (25,0-100,0) мг/сут. vs 50 (25,0-50,0) мг/сут. ($p < 0,05$). Подобранная доза бисопролола у пациентов якутской национальности и этнических русских так же была одинаковой 2,5 (2,5-10,0) мг/сут. vs 2,5 (2,5-10,0) мг/сут. ($p = 0,57$).

Увеличение МНО > 3 ед. при неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов, принимающих варфарин, отмечалось достоверно выше у якутов – 28,57% ($n=24$), чем у этнических русских – 11,58% ($n=11$) ($p = 0,004$). Эпизоды увеличения МНО у якутов были статистически незначимы при генотипе CYP2C9 1/1 ($p = 0,68$) (Таблица 2). Мы объединили группы пациентов с медленными метаболиторами CYP2C9 *1/*2, CYP2C9 *1/*3. В результате, у пациентов – медленных метаболиторов по CYP2C9 этнических различий не выявлено (36% vs 27%, $p = 0,5$). По VKORC1 также этнических различий повышения показателей МНО > 3 не выявлено ($p = 0,58$).

Таблица 2. Распределение этнических групп по генотипам CYP2C9 в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип у якутов	Количество пациентов, чел (%)	
	Эпизоды МНО > 3ед. не отмечались	Эпизоды МНО > 3ед. отмечались
CYP2C9 *1/*1	51 (72,86%)	19 (27,14%)
CYP2C9 *1/*2	4 (57,14%)	3 (42,86%)
CYP2C9 *1/*3	5 (71,43%)	2 (28,57%)
p=0,68		
Генотип у этнических русских	Количество пациентов, чел (%)	
	Эпизоды МНО>3ед. не отмечались	Эпизоды МНО>3ед. отмечались
CYP2C9 *1/*1	65 (90,28%)	7 (9,72%)
CYP2C9 *1/*2	17 (80,95%)	4 (19,05%)
CYP2C9 *1/*3	2 (100,00%)	0 (0,00%)
p=0,44		

Вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и бета-адреноблокаторами)

В группе якутов подобранная доза варфарина была статистически значимо меньше у носителей аллелей CYP2C9*1/*2 – 3,00 (2,5-3,5) мг/сут, *1/*3 – 1,50 (1,25-2,5) мг/сут. (p=0,005), чем у носителей CYP2C9*1/*1 – 3,13 (2,5-4,38) мг/сут. В группе этнических русских подобранная доза варфарина при CYP2C9*1/*1 составляла 4,58 (3,75-6,0) мг/сут., что также статистически значимо выше, чем у носителей CYP2C9 *1/*2 – 3,75 (3,2-5,0) мг/сут., CYP2C9 *1/*3 – 2,5 (2,5-2,5) мг/сут. (p =0,027).

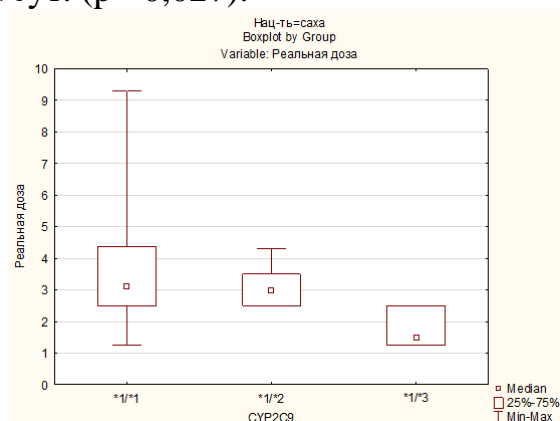


Рисунок 1. Дозирование варфарина при генотипе CYP2C9 у якутов

Мы объединили группы CYP2C9 *1/*2 (7 пациентов) и CYP2C9 *1/*3 (7 пациентов) с прогнозируемыми малыми дозами варфарина. У якутов с генотипом CYP2C9*1/*1 менее поддерживающей дозы варфарина 3,0 мг./сутки получали 57,14% (n=40) пациентов, с генотипом CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 – 92,86% (n=13); поддерживающую дозу >3,00 мг./сутки - CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 – 7,14% (n=1), CYP2C9*1/*1 – 42,86% (n=30). При этом отношение шансов у якутов (ОШ) для назначения меньшей дозы составило 9,8 ДИ 1,2-213,6 (p=0,03). У этнических русских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий меньше поддерживающей дозы варфарина 4,17мг./сутки получали носители CYP2C9 *1/*2 и CYP2C9 *1/*3-78,26% (n=18), CYP2C9*1/*1-29,17%(n=21); в зависимости от генотипа поддерживающую дозу >4,17мг./сутки - CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 – 21,74% (n=5), CYP2C9*1/*1 – 70,83% (n=51), ОШ=8,74 ДИ 2,6-31,3 (p=0,0007). Получены статистически значимые различия у якутов, носителей CYP2C9 *1/*1, ассоциированных с поддерживающей дозой варфарина менее средней поддерживающей дозы (p=0,0008) по сравнению с этническими русскими.

По VKORC1 подобранная доза у якутов не различалась : носители аллелей AA (n=50) получали наименьшую дозу - 2,68 (2,5-3,5) мг./сут. по сравнению с носителями других аллелей: при GA (n=30) – 3,13 (2,5-5,0) мг./сут. и при GG (n=4) 5,9 (2,5-9,3) мг./сут. (p=0,06). Для «выхода» на малые дозы при прогнозировании доз с учетом носительства аллелей VKORC1, мы объединили 2 группы носителей генотипов GA и GG, учитывая малый процент GG в популяции. По VKORC1 подобранная доза у якутов различалась статистически значимо у носителей генотипа AA (n=50), которые имели наименьшую дозу 2,68 (2,5-3,5) мг/сут. по сравнению с носителями генотипов: GA + GG (n=34) – 3,13(2,5-5,0) мг./сут. (p=0,02). В группе пациентов этнических русских по VKORC1 у носителей генотипа AA (n=13) подобранная доза была статистически значимо ниже 3,75 (2,5-3,75) мг/сут. по сравнению с GA+GG (n=82) – 4,34 (3,75-5,6)мг./сут. (p=0,04). При объединении пациентов в 2 группы, у якутов для оценки прогноза назначения поддерживающей дозы варфарина по VKORC1: в группе AA получали поддерживающую дозу варфарина <3,0 мг./сутки -76% больных (n=38), в группе GA+GG – 44,12% (n=15); дозу варфарина >3,0мг./сутки в группе AA получали 24% (n=12), в группе GA+GG – 55,88% (n=19). В текущем исследовании полиморфизм A/A VKORC1 прогнозирует назначение более низкой дозы варфарина; прогностическая ценность положительного результата (PPV) - 76%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) - 56%; ОШ 4,0 ДИ 1,4-11,5 (p=0,07).

Для прогнозирования подобранной дозы 4,3 мг./сутки и менее по VKORC1 у этнических русских были сформированы 2 группы пациентов (AA и GA+GG). В группе пациентов этнических русских с генотипом AA по VCOR получали дозу варфарина 4,3 и менее мг/сутки – 76,92% больных (n=10); более 4,3 мг./сутки – 23,08%(n=3). С генотипом GA и GG – 35,37% (n=29) и 64,63% (n=53) соответственно. Установлено, что этнические русские с генотипом AA

имели более низкую дозу варфарина, чем с генотипами GA и GG (PPV 77% NPV 65%, ОШ=6,4; ДИ 1,4-30,6; p=0,019). Различий в ассоциации у якутов и этнических русских AA по VKORC1 и GA, GG, влияющих на менее низкие подобранные дозы варфарина, различий не установлено (p=0,78 и 0,38 соответственно).

Оценка ассоциаций носительства полиморфизмов генов CYP2D6 с величинами подобранных доз метопролола, бисопролола.

Оценена зависимость дозы бисопролола и метопролола от носительства полиморфных маркеров G1846A и C100T гена CYP2D6. Результаты приведены в таблице 3. Бисопролол получали 32 пациента, из них 6 были носителями полиморфного маркера G1846A. При сравнении подобранной дозы препарата в этих двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни было обнаружено достоверное различие (p=0,04). Выявлено, что у пациентов-носителей полиморфного маркера G1846A доза бисопролола была статистически значимо ниже (p=0,03). При сравнении подобранной дозы препарата в двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни статистически значимого различия обнаружено не было (p=0,1566). Также не было достоверно установлено, что у пациентов-носителей полиморфного маркера C100T доза бисопролола была меньше, чем в группе сравнения (p=0,24).

Различий в дозе препарата у этнических русских и якутских пациентов – носителей полиморфных маркеров G1846A и C100T гена CYP2D6 получено не было (p=0,58). Генотип GG по CYP2D6*4 (G1846) ассоциировался с дозой бисопролола более 2,5 мг/сут., а генотип GA – с дозой ≤ 2,5 мг/сут. (p=0,028). Носительство генотипа GA со специфичностью в 96% прогнозирует наличие малой дозы (PPV – 83%). Генотипы CT и CC по CYP2D6*10 (C100T) с дозой не ассоциируются (p>0,05).

Таблица 3

Зависимость подобранной дозы бисопролола от носительства полиморфных маркеров G1846A и C100T гена CYP2D6

Полиморфный маркер	≤ 2,5 мг/сут	> 2,5 мг/сут	Значимость различий (p)	Отношение шансов	95% доверительный интервал
CYP2D6*4 (G1846)					
GA	5	1	0,0289	11,25	1,124 – 112,6
GG	8	18			

Полиморфный маркер	≤ 2,5 мг/сут	> 2,5 мг/сут	Значимость различий (p)	Отношение шансов	95% доверительный интервал
CYP2D6*10 (C100T)					

СТ	6	4	0,2439	3,214	0,6813 – 15,164
СС	7	15			
CYP2D6*4 (G1846) + CYP2D6*10 (C100T)					
1846GA + 100СТ	8	4	0,03	6	1,248 – 28,851
1846GG + 100СС	5	15			

У якутов, носителей генотипа GG (n=22) подобранная доза метопролола 50 (25,00-50,00) мг/сут. не различалась от дозы у носителей GA (n=12) 50 (37,5-50) мг/сут. (p=1), так же как и у носителей СТ (n=14) с дозой 50 (25,0-50,0) мг/сут. и носителей СС (n=20) с дозой в 50 (25,0-50,0) мг/сут. (p=0,6). Этнические русские не показали различия в подобранных дозах метопролола по генотипам: носители GG (n=33) с дозой 50 (50-50) мг/сут. (p=0,25) и носители GA(n=9) с дозой 50 (50-50) мг/сут. (p=0,3). Различий в подобранной дозе метопролола между якутами и этническими русскими по генотипам не выявлено: у носителей GG (65% vs 79%, p=0,18), GA (35% vs 21%, p=0,18)

Частота распределения аллельных вариантов и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями у якутов и этнических русских.

Изучение частот аллелей CYP2C9 и VKORC1 у якутов и этнических русских. Количество пациентов - якутов составило по генотипу CYP2C9*1/*1 – 70 (83,33%), CYP2C9 *1/*2 – 7 (8,33%) и CYP2C9 *1/*3 – 7 (8,33%). У этнических русских – CYP2C9*1/*1 – 72 (76%), CYP2C9*1/*2 – 21 (22%) и CYP2C9*1/*3 – 2 (2%) (рисунок 2). Различия в частоте носительства медленных генотипов CYP2C9 среди этнических групп якутов и русских выявлено по CYP2C9*1/*2 - 33% vs 22% и по CYP2C9*1/*3 - 8,33% vs 2%, соответственно (p=0,01). Согласно выявленной ассоциации генотипов и средних доз по CYP2C9 и распространенности генотипов в группе якутских пациентов, малые дозы в большей степени встречались у носителей генотипа CYP2C9 *1/*3 и CYP2C9 *1/*2. Распространенность генотипов VKORC1 составила в популяции якутов: GA – 30 (35,7%), GG – 4 (4,8%), AA – 50 (60%). Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди-Вайнберга не наблюдалось (p=0,22). В группе этнических русских частота генотипов составляла: GA – 50 человек (52,6%), GG – 32(33,7%) и AA – 13(13,7%); отклонений от закона Харди-Вайнберга не выявлено (p=0,6) (Рисунок 3).

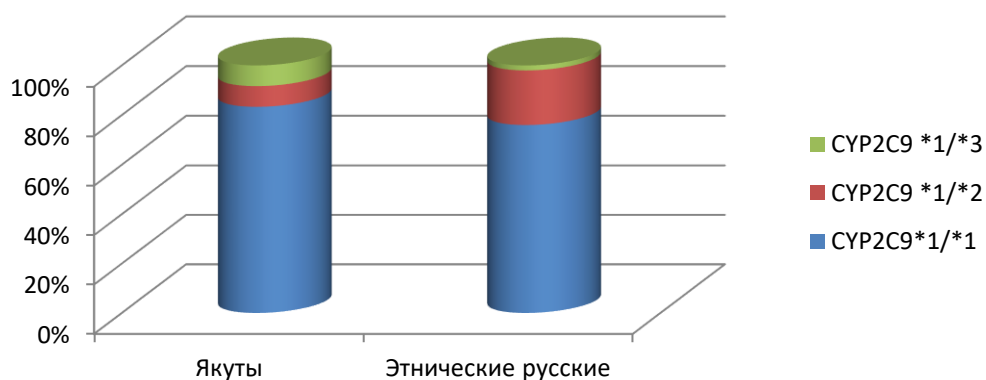


Рисунок 2 – Распространенность генотипов CYP2C9 в исследуемых группах

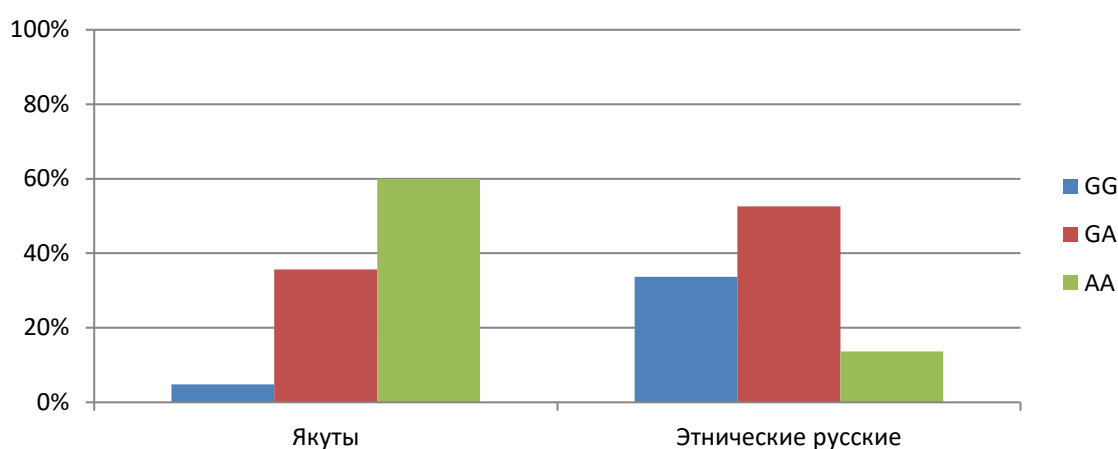


Рисунок 3 – Распространенность аллельных вариантов гена VKORC1 у якутских и этнических русских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Изучение частот аллелей SLCO1B1 у якутов и этнических русских.

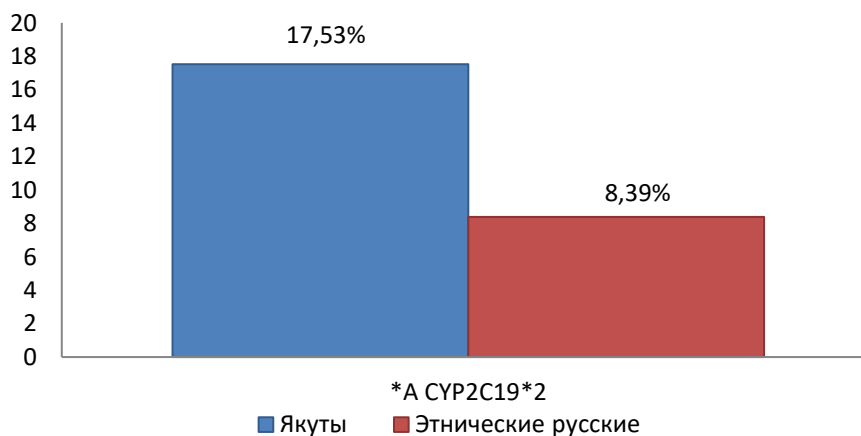
В результате генотипирования 1-й группы по аллельному варианту SLCO1B1*5 у 665 (62%) из 1071 пациента установлен генотип ТТ, у 346 (32%) – генотип ТС и у 60 (6%) – генотип СС. Частота 521Т-аллеля составляла 0,78, 521С-аллеля – 0,22. Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди–Вайнберга не наблюдалось ($p=0,21$). При генотипировании 2-й группы из 76 обследованных у 62 (82%) был обнаружен генотип ТТ, у 11 (14%) – генотип ТС и у 3 (4%) – генотип СС. Частота 521Т-аллеля составляла 0,89, 521С-аллеля – 0,11. (Рисунок 3). Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди–Вайнберга не наблюдалось ($p=0,077$). При сравнении с этническими русскими распространенность Т- и С-аллелей по SLCO1B1 в 1-й и 2-й группах выявила статистически значимо ($p=0,0028$) более высокую распространенность С-аллеля в русской популяции – 0,22 по сравнению с популяцией якутов – 0,11. Встречаемость Т-аллеля было выше в якутской популяции ($p=0,013$). При

сравнении результатов в 1-й группе с данными литературы обнаружена бóльшая частота встречаемости С-аллеля по *SLCO1B1* в русской популяции.

Изучение частот аллелей *CES1* у якутов и этнических русских
Распределение по генотипам *CES1* (rs2244613) у пациентов якутской национальности оказалось следующим – 98 носителей генотипа GG (33,9 %), 131 с генотипом GT (45,3 %) и 60 – TT (20,8 %). Распределение генотипов подчиняется закону Харди-Вайнберга ($p=0,56$). В группе этнических русских у 133 пациентов GT – 58(43,6%), GG – 22(16,5%), TT – 53 (39.9%) также соблюдалось соответствие вышеуказанному закону ($p=0,38$). В популяции этнических русских доказано, что генотип TT встречался чаще, чем у якутов ($p=0,000016$). Распределение с учетом минорного аллеля Т среди русских составило GG – 22 (16.54%), GT+TT – 111(83,46%); среди якутов: GG – 98 человек (33,91%), GT+TT – 191 человек (66,09%) ($p=0,00024$). Аллель Т встречается чаще у этнических русских.

Изучение частот аллелей *CYP2C19* у якутов и этнических русских.

В обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди – Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции *CYP2C19*2* (якуты, $p=0,08$; этнические русские, $p=0,99$); *CYP2C9*3* (якуты $p = 0,5$; этнические русские $p = 0,66$). Зависимость от этнической категории *CYP2C19*2* более выражена у якутов, чем у этнических русских. При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у больных с ОКС из этнической группы русских и якутов, частота *CYP2C19*2* в группе якутов оказалась выше, по сравнению с пациентами русской этнической группы (17,53% и 8,39%, $p=0,0004$) (рисунок 4). Сравняя частоту распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов и этнических русских с ОКС, статистически достоверной разницы в частоте носительства не обнаружено (3,92% и 3,5%, $p=0,76$).



*Рисунок 4 – Распространенность генотипа *CYP2C19*2* в исследуемых группах*

Изучение частот аллелей CYP2D6 у якутов и этнических русских При изучении частоты аллелей CYP2D6 в обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди–Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции ($p > 0,05$), что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки. Таким образом, при генотипировании пациентов с ИБС этнической русской и якутской групп достоверно значимой разницы в частоте распространенности полиморфных маркеров G1846A (10,8 vs 10,2; $p = 0,871$) и C100T (16,1 vs 16,2; $p = 1$) обнаружено не было.

Особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: отношения врачей и пациентов.

Полученные результаты анкетирования врачей показывают, что считают полезным фармакогенетическое тестирование 85% ($n = 29$) женщин и 62% ($n = 5$) мужчин; затрудняются ответить 15% ($n = 5$) женщин и 38% ($n = 3$) мужчин. Врачи организаций, где имеется фармакогенетическое тестирование (ФГТ) – 96% ($n = 22$) считают полезным ФГТ, затрудняются ответить – 4% ($n = 1$); врачи организаций, где нет ФГТ считают полезным ФГТ- 63% ($n = 12$), затруднился ответить 37% ($n = 3$) человек. Обладают достаточными сведениями о ФГТ тестировании 25 женщин – врачей и 6 мужчин; не в полной мере сведениями обладают 7 женщин и 2 мужчин ($p = 0,09$). Из них обладают достаточными сведениями о ФГТ врачи, работающие в организации, где имеется ФГТ 87% ($n = 20$), не в полной мере – 13% ($n = 3$); врачи, работающие в организации, где нет ФГТ – 63% ($n = 12$), не в полной мере – 31% ($n = 6$), не обладает 5% ($n = 1$). Всегда назначают лекарственные препараты пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями согласно результатам ФГТ врачи организации, где имеется ФГТ – 83% ($n = 19$), иногда – 17% ($n = 4$); в организации, где нет ФГТ на вопрос всегда ли назначаете лечение согласно результатам ФГТ ответили – 21% ($n = 4$), иногда назначают согласно результатам ФГТ – 53% ($n = 10$) врачей, 26% ($n = 5$) – никогда не назначают ($p = 0,0001$).

Положительный ответ о пользе фармакогенетического тестирования отметили 100% пациентов. Качеством оказания медицинской помощи полностью удовлетворены – 69% женщин и 100% мужчин; больше да, чем нет – 31% женщин. Лица старше 65 лет (64%) удовлетворены полностью, младше 25 лет, 45-60 лет, 35-45 лет - 100% ($p = 0,3$).

ВЫВОДЫ

1. Анализ этнической чувствительности к терапии на примере лечения варфарином показал, что у пациентов якутской национальности с неклапанной фибрилляцией предсердий подобранная доза варфарина была меньше, чем у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий из русской этнической группы: 3,0 (2,50-3,75) мг/сутки и 4,3 (3,75-5,63) мг/сутки соответственно ($p = 0,000001$). Подобранная доза метопролола у пациентов якутов и этнических русских достоверно не различалась 50 (25,0-50,0) мг./сутки ($p = 0,95$).

Подобранная доза бисопролола у пациентов якутской национальности и этнических русских также не различалась: 2.5(2,5-10) мг./сутки vs 2.5(2.5-10) мг/сутки ($p=0,57$). Варфарин остается одним из наиболее часто назначаемых препаратов из непрямых антикоагулянтов. Его безопасность обеспечивается подбором поддерживающей дозы. Значимое различие подобранной дозы варфарина у якутов и этнических русских требует максимально персонализировать подбор дозы препарата;

2. Выявлены различия в величине поддерживающей дозы варфарина у якутов в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9: при CYP2C9*1/*1 - 3,13(2,5-4,38) мг/сутки, CYP2C9*1/*2 - 3,00 мг/сутки, CYP2C9*1/*3 - 1,5 мг/сутки ($p=0,005$). Аналогично у этнических русских доза варфарина ниже подобранной ассоциируется с генотипами CYP2C9 *1/*2 - 3,75мг/сутки и CYP2C9*1/*3 - 2,5 мг/сутки ($p=0,0005$). Установлено, что якуты с полиморфизмом - 1639 A/A гена VKORC1 получали подобранную дозу варфарина статистически значимо ниже по сравнению с генотипами GA и GG: 2,68 мг/сутки vs 3,13 ($p=0,02$). У этнических русских также выявлена ассоциация A/A VKORC1 с более низкой подобранной дозой варфарина: 3,75 мг/сут vs 4,34мг/сутки ($p=0,04$). Это подтверждает значимость генетического тестирования в обосновании дозы препаратов;

3. Подобранные дозы метопролола у пациентов якутов и русских не различались в зависимости от носительства аллельных вариантов G1846A ($p=0,6$ и $p=0,3$; соответственно) и C100T ($p=0,6$ и $p=0,3$; соответственно) гена CYP2D6; Выявлено что генотип GA по CYP2D6*4(G1846) ассоциирован у пациентов якутов и этнических русских с более низкой подобранной дозой бисопролола $\leq 2,5$ мг/сутки ($p=0,028$). Полиморфизм CYP2D6*10 (C100T) не ассоциирован с величиной подобранной дозы бисопролола у пациентов якутов и этнических русских ($p>0,05$);

4. Выявление носительства генотипов CYP2C9*1/*2 и *1/*3 со специфичностью 97% прогнозирует выход на более низкую подобранную дозу варфарина (менее 3,13 мг/сутки) у якутов ($p=0,03$). Выявлены различия у якутов - носителей CYP2C9 *1/*1, ассоциированных с поддерживающей дозой варфарина ниже установленной поддерживающей дозы ($p=0,0008$) по сравнению с этническими русскими. Выявление генотипа A/A VKORC1 прогнозирует выход на более низкую подобранную дозу варфарина (менее 2,68 мг/сутки) у пациентов якутов ($p=0,007$). Различий в ассоциации у якутов и этнических русских генотипов AA по VKORC1 и GA, GG с дозой варфарина, ниже подобранной не установлено ($p=0,78$ и $0,38$ соответственно);

5. Носительство генотипа GA по CYP2D6*4 (G1846) со специфичностью 96% прогнозирует выход на дозы бисопролола 2.5 мг/сутки и ниже в обеих этнических группах;

6. Частота носительства аллелей у якутов и русских CYP2C9 с пониженной функциональной активностью различалась: по CYP2C9*1/*2 - 33% vs 22% соответственно; по CYP2C9*1/*3 - 8,33% vs 2% соответственно ($p=0,01$). Таким образом, учитывая большое количество пациентов с генотипами пониженной

функциональной активности CYP2C9 у якутов целесообразно внесение в протоколы фармакотерапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в республике фармакогенетического тестирования;

7. Доказано, что генотип AA по VKORC1 более распространен у якутов 60% vs 13,7% ($p < 0,000001$), чем у этнических русских. Выявление чувствительного генотипа VKORC1 является перспективным подходом к оптимизации применения варфарина у якутов с неклапанной фибрилляцией предсердий;

8. Частота носительства полиморфных маркеров CYP2D6, у якутов и этнических русских оказалась одинаковой 1846A: 10,8% vs 10,2% ($p = 0,87$); 100T: 16,1% vs 16,2% ($p = 1,0$);

9. Якуты и этнические русские имеют различную частоту аллели CYP2C19*2 в тестировании чувствительности к клопидогрелу (17,53% vs 8,39%, $p=0,0004$); среди якутов выявлено большее число медленных метаболизаторов;

10. Выявлено наличие патологического, ассоциированного с риском развития статин-индуцированной миопатии, с.521С аллеля по SLCO1B1 в якутской и русской популяциях пациентов с гиперлипидемией (частота С аллеля 11% vs 22% соответственно). Показано, что встречаемость С аллеля по SLCO1B1 в якутской популяции пациентов с гиперлипидемиями достоверн;

11. Установлено, что при распределении генотипов CES1 в популяции русских генотип ТТ встречается чаще, чем у якутов ($p=0,00016$). Распределение с учетом минорного аллеля Т, ответственного за повышенный риск кровотечений при назначении дабигатрана, составляет 83,46% vs 66,09%, $p=0,00024$;

12. Внедрение персонализированного подхода к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью фармакогенетического тестирования положительно влияет на комплаентность взаимодействия врача и пациента, положительно оценивается, как с точки зрения врачей, так и пациентов. На основании фармакогенетического теста лечение назначают врачи медицинских организаций, где такое тестирование проводится – в 83% случаев, в отличие от врачей медицинских организаций, не проводящих тестирование - 21% ($p=0,0001$).

Практические рекомендации

С учетом распространенности полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, CYP2D6, SLCO1B1, CES1 у коренного (якуты) и некоренного (русские) населения, рекомендуется внедрять фармакогенетическое тестирование для персонализации применения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия);

Для персонализации применения варфарина и бисопролола рекомендуется использовать фармакогенетическое тестирование, особенно у пациентов с высоким риском развития нежелательных реакций при их применении;

Локальные протоколы лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия) должны разрабатываться с учетом результатов этнических фармакогенетических исследований.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Chertovskikh Y.V.**, Malova E.U., Maksimova N.R., Popova N.V., Sychev D.A. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha // International journal of risk & safety in medicine – 2015. – № 27. – S.17–18; 5/0,4 с. ИФ - нет
2. **Чертовских Я.В.**, Максимова Н.Р., Малова Е.Ю., Попова Н. В., Сычѳв Д.А. Влияние полиморфизма CYP2C9 на профиль эффективности, безопасности и особенности режима дозирования особенности режима дозирования варфарина у представителей народностей Саха и Русских, проживающих в Республике Саха (Якутии)// Сборник X национального конгресса терапевтов – 2015 – С. 206; 5/0,2
3. **Чертовских Я.В.** Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (Саха) **Чертовских Я.В.**, Шуев Г.Н., Попова Н.В., Рудых З.А., Максимова Н.Р., Грачев А.В., Сычев Д.А. //Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 54-56; 3/0,4 с. (Scopus)
4. Sychev D.A., Shuev G.N., 1. **Chertovskikh Y.V.**, Maksimova N.V., Grachev A.V., Syrkoва O.A. The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2016:9 – S. 59-63; 5/0,8 с. ИФ - нет
5. **Чертовских Я.В.**, Федоринов Д.С., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Попова Я.В., Максимова Н.Р. Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелю, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 53-54; 2/0,3 с. ИФ – 0,211
6. **Чертовских Я.В.**, Мещеряков Ю.В., Сычев Д.А. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций// Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – Т. 2. – С.18-19; 3/0,7 с. ИФ – 0,211.
7. Denis S Fedorinov, Karin B Mirzaev, Dmitriy V Ivashchenko, Piyas I Temirbulatov, Dmitriy A Sychev, Nadezda R Maksimova, **Jana V Chertovskih**, Nyurguiana V Popova, Ksenia S Tayurskaya, Zoya A Rudykh Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia) // Drug Metabolism and Personalised Therapy - 2018 – Т.33 - S. 91-98. 10/0,8

8. Fedorinov DS, Mirzaev KB, Mustafina VR, Sychev DA, Maximova NR, **Chertovskikh JV**, Popova NV, Tarabukina SM, Rudykh ZA Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking $\beta\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA) // journal Drug Metabolism and Personalized Therapy-2018/ - Т.16. - S. 195-200; 9/0,7
9. **Чертовских Я.В. Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелю, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп/Федоринов Д.С., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Чертовских Я.В., Попова Н.В.. Максимова Н.Р.// Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 55-60; 6/1,0. (Scopus).**
10. **Чертовских Я.В. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом/ Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А., Чертовских Я.В., Попова Н.В // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 9–12; 4/0,8. ИФ – 0,585.**

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

ЛП – лекарственные препараты

СРПС – Международный Консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику

ФП – фибрилляция предсердий

МНО – международное нормальное отношение

ОКС – острый коронарный синдром

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ФГТ – фармакогенетическое тестирование