

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Чертовских Яна Валерьевна

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

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный
руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Сычев Д.А.

Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Актуальные аспекты применения сердечно-сосудистых лекарственных препаратов (обзор литературы).....	14
1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в Российской Федерации и Якутии	14
1.2. Наиболее часто применяемые лекарственные препараты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	20
1.3. Проблемы, связанные с применением варфарина, дабигатрана, клопидогрела, статинов	36
1.4. Фармакогенетические исследования	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Характеристика пациентов, включенных для исследования этнической чувствительности к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и β -блокаторами).....	58
2.1.1. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих варфарин.....	62
2.1.2. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих бисопролол или метопролол	64
2.2. Характеристика пациентов, включенных для изучения 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)	67
2.2.1. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих статины	67
2.2.2. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих клопидогрел	67

2.2.3. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих дабигатран.....	68
2.2.4. Анкетирование врачей и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	69
2.3. Методика определения полиморфизмов	70
2.3.1. Определение полиморфизма <i>rs1799853</i> гена <i>CYP2C9*2</i> , <i>rs1057910</i> гена <i>CYP2C9*3</i> и <i>rs9923231</i> гена <i>VKORC1*2</i>	70
2.3.2. Методика определения полиморфизма <i>rs4244285*2</i> , <i>rs4986893*3</i> гена <i>CYP2C19</i>	73
2.3.3. Определение полиморфизма <i>rs4149056</i> гена <i>SLCO1B1</i>	77
2.3.4. Определение полиморфизма <i>rs2244613</i> гена <i>CES1</i>	80
2.3.5. Определение полиморфизма гена <i>CYP2D6</i> (<i>G1846A</i> , <i>rs3892097</i> и <i>C100T</i> , <i>rs1065852</i>).....	83
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	85
3.1. Этническая чувствительность к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и β-блокаторами) путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов (саха) (саха) и этнических русских	85
3.2. Вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и β-блокаторами) путем оценки ассоциаций носительства полиморфизмов генов <i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i> и <i>CYP2D6</i> с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола	95
3.3. Оценка возможности использования фармакогенетического тестирования <i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i> и <i>CYP2D6</i> для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и β-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	101

3.4. Изучение частоты распределения аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия).....	106
3.4.1. Оценка носительства полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1, принимающих варфарин	106
3.4.2. Анализ этнической частоты распределения полиморфизмов генов CYP2D6, ассоциированных с дозами метопролола, бисопролола.....	108
3.4.3. Изучение частот распределения аллелей SLCO1B1 у якутов (саха) и этнических русских, принимающих статины	109
3.5. Анализ генотипирования по выбранному полиморфизму <i>CES1</i> (<i>rs2244613</i>), принимающих дабигатран.....	110
3.6. Особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: отношение врачей и пациентов.....	113
3.7. Перспективы использования генотипирования изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Профилактика тромботических осложнений при фибрилляции предсердий остается первичной целью лечения для специалистов терапевтического профиля. Известно, что терапия антагонистом витамина К - варфарином обеспечивает стабильную профилактику тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: скорректированная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [71]. Только 26,3% больных с фибрилляцией предсердий, с диагнозом ишемического инсульта, принимали антикоагулянты (из них 70% — прямые оральные антикоагулянты, 30% — варфарин) [48]. Вместе с тем, выявлено, что генетические особенности человека могут определять чувствительность пациента к оральным антикоагулянтам, обуславливают величину поддерживающей дозы препарата [105]. 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 лекарственных препаратов — гликопротеина-P или OATP1B1-белки. Полиморфизм генов ферментов-метаболизаторов, ферментов-переносчиков может играть «ключевую» роль в фармакокинетике ряда лекарственных препаратов, широко применяемых для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как непрямые антикоагулянты, β -блокаторы, статины и другие [22].

По данным автоматизированной системы «Фармаконадзор», за 2009-2019 годы 65,7% сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина были связаны с возникновением различных кровотечений [51]. Полиморфизмы генов изофермента *CYP2C9* и комплекс эпоксид-редуктазы витамина К (*VKORC1*) в 30–50% случаев влияют на вариабельность дозировки варфарина, что значительно отражается на эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии [17, 137]. 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 острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [25].

Еще одним изоферментом системы цитохрома P450 является *CYP2D6*, который участвует в метаболизме широкого ряда препаратов, в том числе β -блокаторов. Наличие аллельного варианта *CYP2D6*4* приводит к снижению активности фермента, что замедляет метаболизм препаратов и может привести к проявлению побочных реакций [148].

Белком-транспортером, 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 [73]. 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.

Расширение знаний в области фармакогенетики позволило выявить расово-этнические особенности различий фармакологического ответа в зависимости от распространенности генетических биомаркеров 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, существует потребность в оптимизации применения лекарственных препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний с учетом генетических особенностей местного населения.

Степень разработанности темы диссертации. 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 Р-450, находит отражение, в том числе, и на популяционном уровне. В России вопрос этнической чувствительности к лекарственным препаратам нашел отражение в ряде работ отечественных авторов (В.Г. Кулес, 2020; Д.А. Сычев, 2023; С.Ш.Сулейманов, 2020; К.Б. Мирзаев, 2023; Т.А. Баирова, 2019).

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 [89]. Различная частота носительства медленных аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 показана в российских исследованиях у чукчей, эвенков, 3% и 9%, 3 и 7% соответственно [26]. Вариация *CYP2C19**2, по данным проанализированных исследований, была выше среди представителей монголоидной расы. Изучена частота данного генотипа среди казахов [12].

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

Задачи:

1. Проанализировать этническую чувствительность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов (саха) и этнических русских к терапии антагонистами витамина К и β-блокаторами путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола в группах.
2. Определить вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии антагонистами витамина К и β-блокаторами 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 *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

4. Изучить частоты аллелей и генотипов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *CES1*, ассоциированных с чувствительностью к терапии варфарином, клопидогрелем, дабигатраном, β -блокаторами – метопрололом и бисопрололом, статинами, 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 по таким параметрам как востребованность, приверженность, отношение врачей и пациентов.

Научная новизна результатов диссертационной работы. Впервые проведен анализ этнической чувствительности к терапии антагонистами витамина К и β -блокаторами с помощью сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов (саха) и русских.

Выявлена ассоциация подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола и полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* среди якутов (саха).

Фармакогенетическое тестирование позволяет построить прогноз эффективности используемого индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов этнических якутов (саха) 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 (саха) и русских.

Оценка результатов внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов этнических якутов (саха) с сердечно-сосудистыми заболеваниями по таким параметрам как 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 (саха), 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 -блокаторов 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 пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью эффективной и безопасной фармакотерапии вышеуказанными препаратами, которые позволят повысить эффективность антикоагулянтной, антиагрегантной, гиполипидемической 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 в данном регионе для оптимизации 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*, *SIC01B1* с профилем безопасности лекарственных средств в различных этнических группах. Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование клинических (дозирование лекарственных препаратов варфарина, β -блокаторов) и фармакогенетических методов (выявление полиморфизмов генов-кандидатов методом Real-Time PCR). Предметом диссертационного исследования являются 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» и на базе Центра персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачи. Объект исследования: персонализация терапии сердечно-сосудистых заболеваний у этнических якутов (саха) на основе фармакогенетического тестирования, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Statistica 12.

Положения, выносимые на защиту:

1. Фармакогенетические исследования генов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6* у якутов (саха) позволяют прогнозировать подобранные дозы антагонистов витамина

К и β -блокаторов, и обосновать генетические различия в подобранных дозах варфарина, бисопролола, метопролола в этнических группах якутов (саха) и русских.

2. 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.

3. Компетентность врачей в фармакогенетическом тестировании повышает приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к медикаментозной терапии.

Личный вклад соискателя. 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*, *SLCO1B1*, *CYP2D6*; формулирование основных положений работы, положений, выносимых на защиту и выводов диссертации, статистическая обработка полученных результатов, подготовка текста диссертации, научных статей, представление полученных результатов на конгрессах и конференциях.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: в первой главе исследования характеристика 287 пациентов законченных случаев подбора дозы варфарина, бисопролола и метопролола на основе фармакогенетического тестирования якутам и этническим русским с сердечно-сосудистыми заболеваниями – неклапанной фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца и 1980 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в рамках

фармакогенетического исследования частоты распределения аллельных вариантов гена, во второй и третьей главах описана методологическая база исследования, включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, молекулярно-генетического и статистического методов; генотипирование пациентов проводилось современным валидизированным методом на сертифицированном и откалиброванном оборудовании: использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США).

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 02 апреля 2021 г. (Протокол № 5). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от «11» апреля 2024 года, протокол № 4. Первичная документация по диссертации проверена комиссией Республиканской клинической больницы №3 и подтверждается актом проверки первичной документации от «12» апреля 2024г. Апробация диссертации состоялась 17 апреля 2024 года на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 4.2. от 17 апреля 2024г.).

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.).

Внедрение результатов диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы поликлиники Якутской больницы Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Дальневосточного окружного медицинского центра ФМБА России (акт внедрения от 10 января 2023г.), хирургических и терапевтического отделений

Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Республиканской больницы №2 — Центра экстренной медицинской помощи (акт внедрения от 10 января 2023г.).

Полученные в результате исследования научные данные используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при проведении теоретических и практических занятий на циклах повышения квалификации врачей терапевтов и клинических фармакологов и на кафедре пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Северо-Восточного Федерального Университета (акты внедрения от 29.03.2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. — «Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки) и областям исследований: п. 10 Проведение фармакогенетических исследований и п. 20 Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных и системе цитирования SCOPUS, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016611505).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 148 источников: 57 отечественных и 91 иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах, содержит 50 таблиц и 23 рисунка.

ГЛАВА 1. Актуальные аспекты применения сердечно-сосудистых лекарственных препаратов (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в

Российской Федерации и Якутии

Доказано, что такие факторы, как возраст пациента, вес, рост, раса, сопутствующие заболевания и прием иных медикаментов, объясняют некоторые особенности вариабельности дозировки варфарина, однако, генетические факторы объясняют значительно большее влияние на вариабельность дозировок антикоагулянтов [105]. Эти генетические факторы представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике [85]. Интерес представляют этнические различия в чувствительности пациентов к оральным антикоагулянтам. Так установлено, что полиморфизмы *VKORC1* отвечают за относительно высокую устойчивость к варфарину афроамериканцев (высокая доля группы гаплотипов В) и более высокую чувствительность азиатов (высокая доля гаплотипов группы А). Наличие у пациента гаплотипа группы А *VKORC1* сопровождается быстрым достижением терапевтического эффекта и превышением целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО), а также риском кровотечений. Полиморфизмы двух генов, цитохрома Р450 (*CYP2C9*) и гена, отвечающего за кодировку субъединицы-1 витамин К —эпоксид-редуктазного комплекса (*VKORC1*), вызывают изменения в активности ферментов и, таким образом, влияют на метаболизм и гамма-карбоксилирование факторов свертывания крови II, VII, IX, и X, а также протеинов С и S. 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, β -блокаторы, статины и другие [38]. Доказано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G3673A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми

кровотечениями при его применении [46]. Подобранный антикоагулянтная терапия существенно снижает риск инсульта, связанного с предсердной аритмией. Инсульт является второй причиной смертности населения, на него приходится 11% [8].

Основываясь на современных экономических оценках, внедрение генотипоориентированной терапии *CYP2C19* является экономически эффективным подходом при выборе медикаментозного лечения у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Исследование Gosling et al., 2017 показало, что разница частоты тромбоза стента при применении данных антиагрегантов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST статистически не значима (тикагрелор=1,0%, клопидогрел=1,5%, прасугрел=1,6%; $p=0,29$) [92]. Кроме того, следует использовать клопидогрел в случае непереносимости пациентом аспирина [104]. Однако, при терапии данным препаратом нередко наблюдается вариабельность фармакологического ответа как следствие индивидуальных различий в скорости биотрансформации на уровне изоферментов цитохрома Р-450, в частности *CYP2C19*. Двухступенчатая трансформация клопидогрела на уровне печени обеспечивается изоферментами *CYP3A4* и *CYP2C19* [91]. Аллельные варианты *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* кодируют изоформы энзима с низкой ферментативной активностью, что в свою очередь приводит к замедлению образования активной формы клопидогрела. При назначении препарата в стандартной дозе эффективность фармакотерапии будет недостаточна, что является прямой предпосылкой для тромботических осложнений [100]. Аллели с медленным метаболизмом гена *CYP2C19* имеют выраженную этническую изменчивость, составляя 3% у европеоидов и почти 16% у всех монголоидов, имеющих медленный метаболизм. Изучение межэтнических особенностей распространенности клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* особенно актуально для такой многонациональной страны, как Российская Федерация. Результатом обнаружения таких различий может стать разработка рекомендаций и предупреждений в применении лекарственных препаратов для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, для практикующих врачей в отдельно взятом регионе РФ [25]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

являются ведущей причиной смерти в мире: они ежегодно уносят 17,5 миллионов человеческих жизней. В России, по данным Росстата среди всех причин смертности болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции, опережая болезни органов дыхания, пищеварения и новообразования [37]. Существует ряд факторов, которые увеличивают системное воздействие статинов и предрасполагают к СРМ. К ним относятся: пожилой возраст, сопутствующий прием других лекарств и несинонимичный вариант *rs4149056* в *SLCO1B1*, который кодирует печеночный синусоидальный транспортер OATP1B1 [142]. Данные рандомизированных клинических исследований показывают, что снижение концентрации холестерина в сыворотке крови снижает риск развития ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения [138, 103, 63, 147, 140, 124]. В ходе 5-летних рандомизированных клинических исследований установлено, что статины снижали риск возникновения проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза на 25–45%; считается также, что длительное лечение может привести даже к большему снижению рисков [13].

FDA отмечает, что носительство "медленных" аллелей гена *CYP2D6*4* приводит к снижению кардиоселективности метопролола в связи с повышением его концентрации в крови [68]. В работе Сычева Д.А. и соавторов приводятся сведения о том, что у гомозигот *CYP2D6*4* наблюдалась выраженная брадикардия (менее 56 ударов в 1 мин.), что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот.

Сравнительно с ривороксабаном, дабигатран проявил себя эффективнее во всех группах пациентов с легочной эмболией, тромбозом глубоких вен. В ценовом отношении дабигатран также намного дешевле, в результате чего дабигатран занимает доминирующую позицию по частоте применения [106]. Генетические особенности человека определяют чувствительность пациента к оральным антикоагулянтам, обуславливают также величину поддерживающей дозы орального антикоагулянта. 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 [1].

В России среди социально значимых заболеваний ССЗ занимают первое место. Так, например, показатель смертности населения России от болезней системы кровообращения в 2022 году составил 566,8 на 100 тыс. населения и на эту причину смерти приходится 43,8% от всех случаев смерти [39].

Республика Саха (Якутия) — субъект России, по своим природным и территориальным условиям не имеет аналогов на планете. Республика расположена в Северо-Восточной части Евразийского материка и является самым большим регионом Российской Федерации (РФ). Общая площадь территории Якутии составляет 3,1 млн. км². Свыше 40% территории республики находится за Полярным кругом. До настоящего времени Якутия является одним из самых изолированных и труднодоступных в транспортном отношении регионов мира: 90% территории не имеет круглогодичного транспортного сообщения. Природно-климатические условия Якутии во многих отношениях характеризуются как экстремальные, это самый холодный из обжитых регионов планеты. Климат резко континентальный, отличается продолжительным зимним и коротким летним периодами. По абсолютной величине минимальной температуры (до -70°C) и по ее суммарной продолжительности (от 6,5 до 9 мес. в году) республика не имеет аналогов в Северном полушарии. Отличительная особенность Якутии — чрезвычайно низкая плотность населения $\approx 0,3$ чел. на 1 км². Население внутри самой республики распределено неравномерно. На характер расселения заметное воздействие оказывают природно-климатические и экономические факторы. Все эти факторы играют немаловажную роль в формировании особенностей течения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов этнических якутов (саха).

По статистическим данным, общая численность населения РС(Я) в 2020 г. составила 972 000 чел. Несмотря на ежегодную тенденцию снижения смертности,

болезни сердечно-сосудистой системы сохраняют первенство среди основных причин летальных исходов населения г. Якутска. В 2022 г. общая заболеваемость болезнями системы кровообращения в Якутии составила 287,31 на 1000 взрослого населения (в 2021 г. — 259,8; в РФ — 306,0 и в ДВФО — 261,7 на 1000 населения). Высокая заболеваемость в большинстве случаев отмечается в отдаленных арктических, северных районах, где проживает преимущественно коренное население. Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения составляет 43,2 на 1000 населения.

В 2022 году в структуре смертности населения Республики первое место занимали болезни системы кровообращения (43,5%), новообразования (14,9%) и внешние причины (13,5%) (таблица 1).

Таблица 1 – Структура причин общей смертности, %

	Год	Болезни системы кровообращения	Новообразования	Внешние причины
РФ	2018	46,8	16,3	7,9
	2019	46,8	16,6	7,7
	2020	43,9	13,8	6,5
	2021	38,3	11,6	5,7
	2022	43,8	14,8	7,7
ДВФО	2018	43,7	16,7	11,8
	2019	45,0	16,8	11,4
	2020	43,4	14,5	10,0
	2021	38,6	12,4	8,6
	2022	42,7	14,4	11,1
РС(Я)	2018	45,3	17,8	15,6
	2019	45,5	17,9	14,0
	2020	43,6	14,2	13,3
	2021	38,0	11,8	10,4
	2022	43,5	14,9	13,5

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в 1-2% общей популяции (более 6 млн. европейцев имеют фибрилляцию предсердий). По мере старения населения предполагается увеличение распространенности фибрилляции предсердий по

меньшей мере в 2 раза в течение последующих 50 лет, распространенность фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом от менее 0,5% в 40-50 лет до 5-15% - в 80 лет. Одним из последних регистров, характеризующих пациентов с ИБС, является регистр Европейского общества кардиологов EORP CICD-LT, в котором около 20% пациентов были представлены российскими больными и высокой частотой фибрилляции предсердий (16%) [5]. Результаты наблюдательного исследования пациентов с ОКС и ФП, поступивших в московскую “неинвазивную” больницу, показали высокую частоту смертельных исходов через 12 месяцев после ОКС (18,1%), невысокую приверженность к прописанному при выписке лечению. Кроме того, в изучаемой группе были выявлены предикторы смертельных исходов через 12 месяцев после ОКС., одним из которых являлось неиспользование антитромботических препаратов до ОКС [56]. В исследовании SPAF (n=2012) ежегодная частота инсульта у пациентов с непостоянной и постоянной формами ФП составила 3,2% и 3,3%, соответственно [6]. Сопоставимое увеличение риска инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с пароксизмальной или персистирующей постоянными формами ФП было выявлено и в исследовании ACTIVE W [99, 87]. Рекомендуются комплексный или интегрированный подход к лечению ФП для минимизации риска инсульта у пациентов с ФП на основе научно обоснованного пути ABC (Atrial fibrillation Better Care), а именно: А: Избегать инсульта с помощью антикоагуляции; В: Более ориентированные на пациента, ориентированные на симптомы решения по контролю частоты или ритма; С: Оптимизация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний, включая изменение образа жизни [89].

Фремингемское исследование показало связь артериального давления (АД) и высокого холестерина с ИБС и смертностью от нее. ЭССЕ-РФ зарегистрировали рост АГ [33].

Следует отметить, что в 2022 году смертность от болезней системы кровообращения в Республике Саха (Якутия) снизилась, составила 366 при плане 390,1 на 100 тыс. населения. (рисунок 1). Государственный доклад Министерства

здравоохранения Республики Саха (Якутия) «О состоянии здоровья населения РС(Я).



Рисунок 1 – Смертность от болезней системы кровообращения в Республике Саха (Якутия), Дальневосточном федеральном округе и Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

Целями программы «Развитие здравоохранения», утвержденной Правительством Российской Федерации являются увеличение к 2025 году ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 76 лет, снижение к указанному периоду смертности населения в трудоспособном возрасте до 380 на 100 тыс. населения, смертности от болезней системы кровообращения — до 500 на 100 тыс. населения.

1.2. Наиболее часто применяемые лекарственные препараты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Лекарственные препараты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются также препаратами, применяемыми для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, аритмии, сердечная недостаточность. В лечении сердечно-сосудистых заболеваний используются в-блокаторы, антикоагулянты, антиагреганты, статины (рисунок 2).

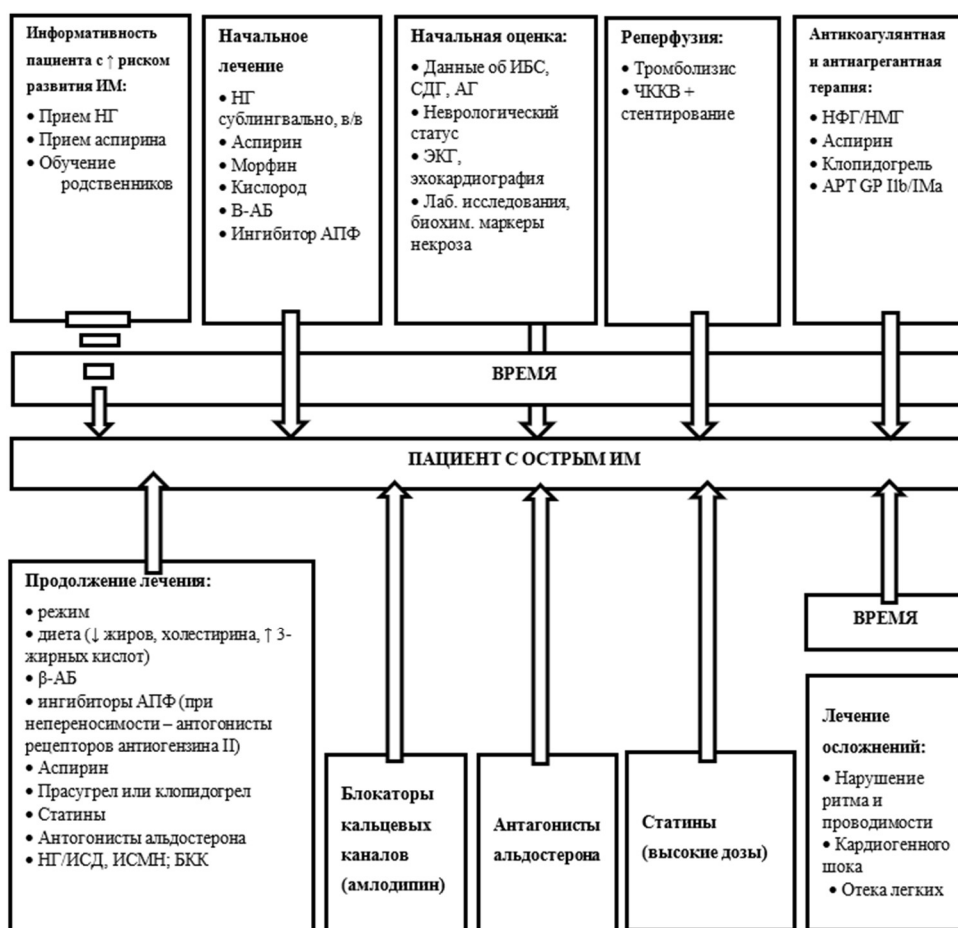


Рисунок 2 – Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

Для предупреждения инсульта и системной эмболии пациентам с ФП старше 50 лет с дополнительными факторами риска, представленными в системах его стратификации CHADS2 и CHA2DS2-VASc, рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов. Оральная антикоагуляция с помощью антагонистов витамина К (АВК) или не относящихся к АВК оральных антикоагулянтов (НОАК) может предотвратить большинство ишемических инсультов у пациентов с ФП и продлить их жизнь. [108]. Эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий остается актуальной, поскольку данное заболевание повышает риск ишемического инсульта в 3–5 раз и увеличивает смертность в 1,5–2 раза [30]. Варфарин является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы лекарственных препаратов [50]. В качестве одного из подходов к дальнейшему совершенствованию лечения АВК перспективными представляются клинические алгоритмы подбора дозы,

учитывающие определённые индивидуальные характеристики больного. Теоретически подобные алгоритмы, иногда дополняемые данными о персональных генетических особенностях фармакокинетики варфарина, должны обеспечивать более быстрое достижение целевых значений МНО, а в последующем — стабильное МНО и связанные с этим лучшую эффективность и безопасность [28]. Другой областью применения пероральных антикоагулянтов являются заболевания, ассоциированные с тромбозом левых отделов сердца. Основные доказательства пользы антикоагулянтов базируются на применении АВК с достижением МНО в диапазоне 2–3. Использование АВК после переднего ИМ уменьшает риск инсульта на 86% и способствует полному исчезновению тромба у 68% пациентов [50].

В 2003 году Национальный институт здоровья США досрочно закончил широкомасштабное, мультицентровое исследование PREVENT, в котором была доказана эффективность варфарина в плане профилактики венозных тромбозов [44].

Тем не менее, более половины больных, госпитализированных в стационары Франции с нарушением мозгового кровообращения по причине ФП, никогда ранее не получали ни непрямых антикоагулянтов, ни АСК. Stolberger С. и соавт., опросив 1500 больных с ФП, выписанных из стационаров Австрии, констатировали, что только 26% из них получали антикоагулянты непрямого действия (АНД) и 31% ацетилсалициловую кислоту (АСК). По данным Carlson J. и соавт., 78% пациентов с инсультом и предшествующей ФП не получали варфарин, этот препарат назначался только 40% больных при выписке для вторичной профилактики инсульта. Относительный риск инсульта был тем больше, чем больше баллов имели пациенты по шкале CHA₂DS₂-VASc и чем дольше был перерыв в приеме антикоагулянтов. Следует стремиться к достижению высокой приверженности к терапии у пациентов с ФП [30]. На вопрос о прекращении приема антикоагулянтов 10,7 % пациентов дали положительный ответ с указанием одной из причин: «высокая стоимость лечения» [6].

При использовании стандартного алгоритма подбора варфарина в поликлинических условиях целевые значения международного нормального отношения (МНО) были достигнуты в 40% случаев, т.е. меньше, чем в половине наблюдений [44]. Это значит, что 60% пациентов группы контроля принимали неэффективную дозу препарата. В целом следует отметить, что данная группа отличалась низким уровнем контроля МНО (35% пациентов). Безопасность терапии варфарином может поддерживаться с помощью системы централизованного мониторинга МНО в реальной клинической практике [52]. Фармакогенетический метод подбора дозы также снижает риск развития у пациентов эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений, особенно «больших» доз [45]. Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с носительством «неблагоприятного генотипа» (аллельных вариантов *CYP2C9* *2/*2, или *3/*3, или 2/*3, или аллельного варианта *AA VKORC1*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*) [17].

Клопидогрел является пролекарством, требующим биоактивации для образования активного метаболита, имеющего антитромбоцитарный эффект. После его абсорбции только ~15% подвергаются двухэтапной биотрансформации в печени при участии изоферментов системы цитохромов Р-450. Количество клопидогрела, переведенного в активный метаболит, зависит от каталитической активности системы ферментов цитохром Р-450, из которых наибольшую роль в вариабельности терапевтического эффекта этого препарата играют полиморфные локусы гена *CYP2C19*, кодирующего фермент, вовлеченный в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксо-клопидогрела. Функциональная недостаточность *CYP2C19* приводит к низким концентрациям активного метаболита и развитием резистентности к терапии при стандартном режиме дозирования [12]. По данным крупных многоцентровых исследований именно антитромбические препараты, наряду с гиполипидемическими, существенно влияют на частоту развития острых сосудистых ситуаций, уменьшают смертность и увеличивают продолжительность жизни пациентов. Учитывая

значение тромбоцитов для первичного и коагуляционного гемостаза, особое внимание уделяется препаратам, способным оказывать влияние на их активность [120]. В 2016 году обновленные рекомендации Американского колледжа кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) рекомендовали аспирин плюс ингибитор P2Y₁₂ в течение как минимум 12 месяцев для пациентов с ОКС. Новейшие ингибиторы P2Y₁₂, прасугрел и тикагрелор, более эффективны, с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов во время лечения около 3% по сравнению с 30%-40% у клопидогрела. Рекомендации различаются в зависимости от риска кровотечения. Если риск кровотечения низкий, можно рассмотреть продленную ДАТТ, хотя оптимальная продолжительность продленной ДАТТ более 1 года не установлена. Если риск кровотечения высокий, может быть разумной более короткая продолжительность (т. е. 3-6 месяцев) ДАТТ. Высокий риск кровотечения традиционно определяется как 1-летний риск серьезного кровотечения (либо фатального, либо связанного с падением гемоглобина на ≥ 3 г/дл) не менее 4% или риск внутричерепного кровоизлияния не менее 1%. Пациенты с более высоким риском — это пациенты в возрасте 65 лет и старше; имеют низкую массу тела (ИМТ $< 18,5$), диабет или предшествующее кровотечение; или принимают пероральные антикоагулянты. Врачам следует избегать назначения прасугрела пациентам с историей инсульта или транзиторной ишемической атаки из-за повышенного риска цереброваскулярных событий (6,5% по сравнению с 1,2% у клопидогрела, $P = 0.002$) и следует избегать назначения его пациентам старше 75 лет или с весом менее 60 кг. [83].

Достоверных различий по ишемическим конечным точкам выявлено не было, в то время как кровотечение BARC ≥ 2 произошло у 13 (4,0%) пациентов в группе переключенной двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) и у 48 (14,9%) в группе неизменной ДАТ (ОР 95% ДИ 0,30 (0,18-0,50), $P < 0,01$). Переключенная глубина превосходит неизменную адаптационную стратегию для предотвращения осложнений кровотечения без увеличения ишемических событий после ОКС [81]. Направленная деэскалация антитромбоцитарной терапии не уступала стандартной терапии прасугрелом через 1 год после ЧКВ по клинической пользе. Ранняя

деэскалация антитромбоцитарной терапии может рассматриваться как альтернативный подход у пациентов с острым коронарным синдромом, управляемым ЧКВ [136]. Терапия тикагрелором преодолевает невосприимчивость к клопидогрелу, и его антитромбоцитарный эффект одинаков как у ответчиков, так и у не ответчиков. Деэскалация ДАТТ может уменьшить кровотечение без увеличения ишемических событий [76]. В некоторых случаях (появление или повторение клинически значимые кровотечения, причину которых невозможно выявить и/или устранить; небольшие повторяющиеся («надоедливые») кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора (клинически значимая одышка, клинические проявления гиперурикемии); появление показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости левого желудочка, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих прасугрел; стремление уменьшить стоимость лечения; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (переход с тикагрелора на клопидогрел) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора/прасугрела на фиксированную комбинацию АСК с клопидогрелом) с целью улучшения приверженности лечению для снижения риска кровотечений рекомендуется рассмотреть переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел. По результатам фармакоэкономического анализа было установлено, что внедрение ФГТ для подбора антиагрегантного препарата позволит сэкономить 2 770 140 рублей в год на 1000 пациентов, а также стоимость одного предотвращенного случая повторного стентирования составит 25 000 рублей, что в шесть раз меньше стоимости повторной операции [2].

Первое исследование под названием "Преимущества клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом без повышения сегмента ST в различных "группах риска", проведенное методом стратификации показателей риска тромбоза при инфаркте миокарда, выявило, что применение клопидогрела (по сравнению с плацебо) в сочетании со стандартной терапией, которая включала аспирин, как показано в исследовании CURE, давало постоянно лучшие результаты

у больных острым коронарным синдромом (ОКС) без повышения сегмента ST в группах низкого, среднего и высокого риска [128]. Результаты этого анализа методом стратификации риска у больных, получавших клопидогрел в дополнение к стандартной терапии с аспирином, по сравнению со стандартной терапией с аспирином, выявили статистически значимое снижение риска наступления первичной конечной точки с ДАТ клопидогрел+аспирин (9,3% vs 11,4%, относительный риск (ОтнР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72—0,90, $p=0,0001$), что было во многом обусловлено меньшим количеством инфарктов миокарда (5,2% vs 6,7%, ОтнР 0,77; 95% ДИ 0,67—0,89). В исследовании CURE использование клопидогрела с АСК в сравнении с группой АСК+плацебо ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений (3,7% vs 2,7%, ОтнР 1,38, $p=0,001$), получающей плацебо в дополнение к стандартной терапии с аспирином. Частота жизнеугрожающих кровотечений, в том числе с последствиями в виде геморрагических инсультов, статистически значимо между группами не различалась (2,2% в группе ДАТ и 1,8% в группе АСК+плацебо, $p=0,13$) [16]. Анализ дополнительного первичного комбинированного критерия (инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых нарушений или рефрактерная ишемия) выявил 14%-ное снижение относительного риска (СОР) ($p=0,0005$). В сравнительном исследовании CAPRIE [146] анализировалась эффективность применения АСК в дозе 325 мг/сут и клопидогрела в дозе 75 мг/сут для профилактики ССЗ у больных с ИМ, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе или имевших тяжелое поражение периферических артерий. У пациентов, принимавших клопидогрел, ишемические осложнения возникали достоверно реже по сравнению с больными в группе АСК (15,6% против 17,7%; $p<0,042$). При приеме клопидогрела отмечено на 13,1% более эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с АСК ($p<0,032$) [31]. Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но не применяли непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом АСК и плацебо) уменьшал суммарную частоту

инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта. По результатам исследования CAPRIE, клопидогрел до настоящего времени остается единственным антитромбоцитарным средством, в отношении которого имеются доказательства преимущества перед аспирином по влиянию на риск таких серьезных событий как сердечная смерть, ИМ и ИИ [125].

Продemonстрировано также ошутимое преимущество клопидогрела по сравнению с аспирином с точки зрения предупреждения повторных атеротромбических нарушений. Суммарный риск таких тяжелых ишемических исходов как ИИ и сосудистая смерть был в группе больных, получавших клопидогрел, достоверно ниже (на 8,7%, чем в группе, получавшей аспирин), а риск ИМ в группе клопидогрела был ниже на 19,2%. Особенно выраженное преимущество клопидогрела наблюдали у пациентов с распространенным атеросклеротическим процессом, захватывающим несколько сосудистых бассейнов. Сравнение результатов исследований CAPRIE с данными систематического обзора по антитромбической терапии свидетельствует, что клопидогрел снижает частоту осложнений атеротромбических исходов в среднем на 30%. Таким образом, клопидогрел является хорошей альтернативой аспирину при непереносимости или недостаточной эффективности последнего (включая развитие острого ИИ на фоне приема аспирина).

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов от 2020 г. у пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется поддерживать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,4 ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий. Среди всех групп препаратов статины занимают в мире лидирующую позицию. В соответствии с международными рекомендациями по липидам, последние тенденции указывают на рост использования статинов, эзетимибов и ингибиторов PCSK9. По оценкам, в 2018 году использовали 173 миллиона человек. Статины были наиболее используемым классом, и их доля на рынке увеличилась в

75% стран в период с 2008 по 2018 год. В глобальном масштабе использование статинов увеличилось на с 54,7 DDD/TPD в 2015 году до 68,3 DDD/TPD в 2020 году. Использование статинов увеличилось в разной степени ($p < 0,05$). В 2020 году использование статинов было самым высоким в Северной Америке и Европе (279,7 и 159,9 DDD/TPD соответственно) и ниже в Латинской Америке, странах Ближнего Востока и Северной Африки, Восточной Азии Южной Азии и странах Африки к югу от Сахары (66,1, 64,1, 29,3, 16,1 и 24,7 DDD/TPD соответственно). С 2015 по 2020 год использование статинов существенно возросло в странах с высоким уровнем дохода (с 161,3 до 192,4 DDD/TPD) и странах с низким и средним уровнем дохода (с 18,0 до 28,4 DDD/TPD) (рисунок 3) [101].

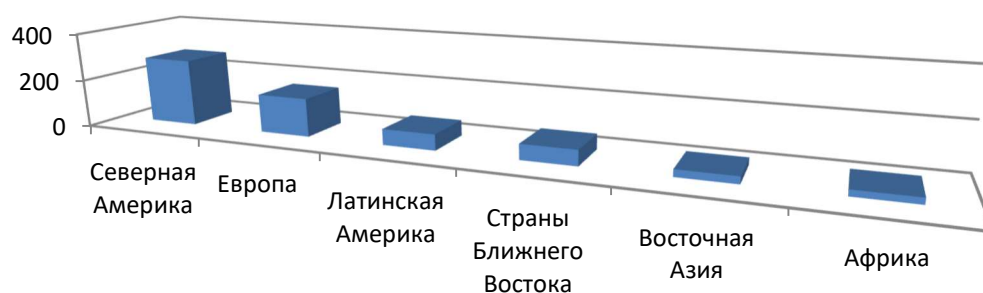


Рисунок 3 – Потребление статинов в мире, DDD/TPD

В исследовании WOSCOPS с применением правастатина общая смертность от всех причин за пять лет снизилась на 22%, а собственно коронарная смертность на 33%. Примерно такие же результаты получены при проведении известного американского исследования с ловастатином. За пять лет число фатальных и нефатальных инфарктов миокарда сократилось в наблюдаемой популяции на 40%, потребность в реваскуляризации — на 33%, а крупные коронарные инциденты происходили на 37% реже, чем в группе плацебо (рисунок 4).

Исследование WOSCOPS 6495 больных Правастатин Длительность – 5 лет	Исследование AFCAPS/TexCAPS 6605 больных Ловастатин Длительность – 5,2 года
Общая смертность ↓ 22% Коронарная смерть ↓ 33% Коронарные инциденты (все случаи) ↓ 34%	Первый крупный коронарный инцидент ↓ 37% Фатальный и нефатальный ИМ ↓ 40% Потребность в реваскуляризации ↓ 34%

Рисунок 4 – Снижение смертности и коронарных событий в исследованиях по использованию статинов

В ходе пяти исследований по вторичной профилактике общего числа включенных в исследование пациентов с коронарной болезнью сердца было установлено, что прием симвастатина за пять лет снизил риск смертности от коронарной болезни сердца на 42%, а общей смертности от всех причин — на 30%. Исследования с применением правастатина CARE, LIPID также констатировали снижение коронарной и общей смертности, но более умеренное, чем выявлено в ходе исследования с симвастатином (рисунок 5).

Скандинавское исследование 4S 4444 больных Симвастатин Длительность – 5,4 года	Исследование CARE 4159 больных Правастатин Длительность – 5 лет
Общая смертность ↓ 30% Коронарная смерть ↓ 42%	Фатальная КБС и нефатальный ИМ ↓ 24%
Исследование LIPID 9014 больных Правастатин Длительность – 5 лет	Исследование FLARE 1054 больных Флувастатин Длительность – 6 месяцев
Общая смертность ↓ 23% Коронарная смерть ↓ 24% Фатальный и нефатальный ИМ ↓ 29%	Все случаи смерти и нефатальный ИМ ↓ 340%
Исследование Heart Protection Study 20536 больных Симвастатин Длительность – 6 месяцев	
Общая смертность ↓ 12% Все СС инциденты ↓ 24% Инсульт ↓ 27%	

Рисунок 5 – Основные клинические исследования статинов

Но наиболее убедительными представляются данные, полученные в ходе исследования MIRACL, в котором аторвастатин применили более чем у 3,5 тыс. больных с нестабильной стенокардией. За короткий период наблюдения (16

недель) в группах плацебо и аторвастатина было установлено, что кумулятивная частота конечных точек (включавших смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, реанимацию после остановки сердца, прогрессирующую стенокардию, требовавшую повторной госпитализации) и риск смерти в группе аторвастатина сократились на 16% и составляли 14,8% против 17,4% в группе плацебо. Кроме того, за этот короткий срок удалось снизить количество новых случаев нестабильной стенокардии на 40%. Это свидетельствует о том, что больным с острым коронарным синдромом, включая пациентов с инфарктом миокарда, стабильной стенокардией, перенесших хирургическое инвазивное или неинвазивное вмешательство на коронарных артериях, требуется назначение статинов с первых дней их поступления в стационар, независимо от уровня холестерина. Статины играют чрезвычайно важную роль в уменьшении серьезных осложнений ишемической болезни сердца при длительном наблюдении. Одним из грозных и наиболее опасных для жизни осложнений ишемической болезни является хроническая сердечная недостаточность. Одним из важных исследований, в которых изучалось влияние липримара на суррогатные конечные точки стало NASDAC. Благодаря этому исследованию показано, что применение индивидуализированного подхода к больному и выбор начальной дозы аторвастатина может привести к достижению целевого уровня ХС даже при применении минимальной дозы (10 мг). Если у пациента первоначальный уровень ХС значительно повышен, то может потребоваться более высокая доза аторвастатина (40-80 мг). Снижение частоты новых случаев сердечной недостаточности показано в крупных трайлах со статинами.

Под их воздействием во всех крупных клинических трайлах, проводившихся по программе вторичной профилактики, наблюдалось снижение числа инсультов и смертей от них. Таким образом, исследование AVERT доказало, что применение аторвастатина в высоких дозах способно эффективно снизить частоту развития ишемических приступов у пациентов с коронарным атеросклерозом, даже по сравнению с ангиопластикой. По данным масштабного наблюдательного исследования результатов применения гиполипидемической терапии DA VINCI

(5888 пациентов, которым проводилась первичная и вторичная профилактика дислипидемии, из 18 стран Европы), только каждый третий пациент достигает целевого уровня ХС ЛПНП, указанного в руководстве ЕОА/ЕОК 2019.

Эффективность раннего назначения статинов при ОКС была подтверждена результатами исследования MIRACL. Одним из ключевых исследований в мировой липидологии стало PROVE-IT TIMI-22, которое заложило основание концепции «чем меньше, тем лучше». Результаты исследования PROVE-IT, TIMI-22 явились важнейшим стимулом к пересмотру целевых уровней ХС ЛПНП. В REVERSAL при помощи современной методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения была показана возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином (80 мг/сут).

При объединении результатов исследований CARE и LIPID (13173 пациента) было показано снижение общей частоты инсультов на 22% (7% против 35%, $p=0,01$), снижение частоты нефатальных инсультов на 25% (10% против 38%) и снижение негеморрагических инсультов на 23% (6% против 37%) в группе правастатина. В отношении геморрагических и неуточненных инсультов достоверных различий выявлено не было. В исследовании TNT [117] Treating to New Targets отмечается, что прием большей дозы статина сочетался со снижением относительного риска нефатального инфаркта на 22% (4,9 % против 6,2%, $p=0,004$) и с уменьшением относительного риска фатального и нефатального инсульта на 25% (2,3% против 3,1%, $p=0,02$). Общая летальность была одинаковой в обеих группах исследования ALLHAT-LLT [93, 112, 61, 125, 134, 16].

Альтернативой антикоагулянтной терапии (НФГ/НМГ + варфарин) для профилактики инсульта явился дабигатран. Дабигатрана этексилат – представитель НОАК из класса прямых ингибиторов тромбина, является пролекарством, не обладающим фармакологической активностью, после приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Последний ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также

вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. При активации общих путей свёртывания крови (внешнего и внутреннего), тромбин преобразует факторы XI в XIa, VIII в VIIIa, V в Va, фибриноген в фибрин и XIII в XIIIa. При превращении фибриногена в фибрин тромбин катализирует отщепление фибринопептидов A и B от соответствующих цепей A α и B β фибриногена с образованием молекул фибрина-мономера (рисунок 6).



Рисунок 6 Механизм действия дабигатрана

Дабигатран был изучен и рекомендован для широкого практического применения в крупном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY [90].

Это единственный новый пероральный антикоагулянт, для которого двойным слепым методом проведено прямое сопоставление двух разных доз — 110 и 150 мг 2 раза в сутки (в исследованиях аликсабана и ривароксабана дозу препарата следовало уменьшить у больных с нарушенной функцией почек, и, соответственно о рандомизированном сравнении двух разных доз этих лекарственных средств речь не идет) [58, 60]. Была разработана шкала риска для определения сравнительного риска кровотечения Кокса. После завершения исследования RE-LY продолжили лечение дабигатраном в дозах 150 или 110 мг два раза в сутки (исследование RELY-ABLE). Полученные данные подтвердили сохранение благоприятного эффекта дабигатрана. При длительном лечении частота инсульта и системных эмболий оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании. Roskell N. и соавт. [131] на основании мета-анализа и непрямого сравнения контролируемых исследований пероральных

антикоагулянтов у пациентов с ФП сделали вывод, что лечение дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день приведет к снижению риска любого инсульта на 75% по сравнению с плацебо, на 63% по сравнению с аспирином и на 61% по сравнению с аспирином и клопидогрелом, а также к снижению общей смертности на 36% по сравнению с плацебо. Снижение функции почек сопровождается увеличением риска кровотечений, а дабигатран выводится в основном почками, поэтому снижение клиренса креатинина до 30–50 мл/мин считают еще одним показанием к назначению дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день [6]. При использовании дабигатрана накоплена самая большая доказательная база выполнения кардиоверсий (1983 больных) [79]. При этом существенных отличий с получавшими варфарин по эффективности и безопасности, а также частоте выявления тромба в ушке левого предсердия, не отмечено. Дабигатран не оказывает действия на изоферменты цитохрома P450 и характеризуется низким риском взаимодействия с другими лекарственными веществами, что выгодно отличает его от варфарина. После перенесенного инсульта дабигатран назначают по тем же правилам, что и варфарин, только с учетом более быстрого начала действия первого. Так, при транзиторной ишемической атаке (ТИА) дабигатран назначают немедленно без применения гепарина в качестве «моста» [95]. При ишемическом инсульте существует мнемоническое правило: 1–3–6–12 дней. Как уже отмечалось, 1-й день относится к ТИА. Через 3 дня можно возобновить назначение дабигатрана при малом размере инфаркта мозга, через 6 дней – при умеренном размере очага, а при обширном инфаркте с вовлечением большей части мозгового русла не раньше, чем через 12–14 дней, даже, чем через 3 недели [94]. Эксперты Европейского медицинского агентства выявили, что применение дабигатрана в целом после начала его применения в реальной клинической практике сопровождалось существенно меньшей частотой развития смертельных кровотечений в ходе выполнения клинических испытаний [84].

Метопролол — один из наиболее распространенных в мире селективных блокаторов адренергических бета1-рецепторов. Блокада адренергической стимуляции приводит к урежению частоты сердечных сокращений и уменьшению

потребности миокарда в кислороде, а также к снижению артериального давления, хотя окончательно механизм эффекта β -блокаторов (БАБ) в последнем случае не установлен. Благодаря этим свойствам метопролол широко применяется при лечении больных ИБС, артериальной гипертонией (АГ) и нарушениями ритма сердца. В последние десятилетия БАБ, как один из элементов многокомпонентной терапии, вошли в стандарты лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [23, 130, 48]. Доказательная база, ставшая основой для применения БАБ как класса при лечении ИБС, АГ, ХСН и нарушений ритма сердца во многом была обеспечена рандомизированными клиническими исследованиями с применением метопролола тартрата. С начала 1960-х гг. β -блокаторы занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано положительное влияние β -блокаторов в отношении заболеваемости и смертности.

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые была продемонстрирована в исследовании MAPНУ. Было показано, что терапия метопрололом достоверно снижает общую и смертность от сердечно-сосудистых причин преимущественно за счет предупреждения смерти от ИБС и инсульта и частоту внезапной смерти. Согласно рекомендациям АНА/ESC наивысший уровень доказательности (IA) имеет назначение β -блокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда, с целью снижения риска внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и улучшения выживаемости. Эффективность метопролола тартрата в лечении ИБС безоговорочно доказана множеством крупных рандомизированных исследований. В клинических исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола в лечении стабильной стенокардии [107]. В исследовании GMT (Goteborg Metoprolol Trial) назначение метопролола в первые часы острого ИМ уменьшало зону повреждения и снижало частоту желудочковых аритмий, метопролол снижал уровень летальности среди больных высокого риска после ИМ на 50% [35]. Особенно эффективным метопролол был у пациентов с сердечной недостаточностью [98]. Долгосрочный прогноз жизни пациентов,

перенесших ИМ, оценивался в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study). Через 11–18 дней после перенесенного ИМ 154 пациента были рандомизированы в основную группу, 147 — в контрольную. В основной группе пациенты получали метопролол по 50 мг 3 раза в день в первые 3 дня лечения, далее по 100 мг/сут в течение 3 лет. В группе метопролола общая смертность за 3 года была меньше на 34%, от ИБС на 23%. Количество нефатальных повторных ИМ среди пациентов, получавших метопролол, было меньше на 44%, случаев внезапной смерти на 59%. Эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав. А. Hjalmarson et al. [98] сопоставили результаты применения метопролола тартрата и сукцината у 2 186 больных ИМ. Применение данных препаратов привело к достоверному снижению 5-летней смертности на 34% ($p=0,003$ и $p<0,0001$ соответственно) по сравнению с таковой у пациентов, не получавших β -блокаторы. Эффективность метопролола сукцината при сердечной недостаточности была подтверждена в исследовании MERIT-HF [109], в которое вошел 3991 больной со стабильной ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. В исследовании было выявлено достоверное снижение общей смертности на 34% ($p=0,00009$), частоты внезапной смерти — на 41% ($p=0,0002$) и смерти вследствие прогрессирования ХСН — на 49% ($p=0,0023$). Кроме того, метопролол вызывал снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности ($p<0,001$), и их длительности ($p<0,001$). Место β -блокаторов в лечении АГ до настоящего времени дискутируется в международных рекомендациях, однако, Европейским обществом кардиологов они отнесены к препаратам первого ряда [114]. По результатам метаанализа 18 РКИ лечение β -блокаторами пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировалось со снижением риска инсульта на 29%, ишемической болезни сердца на 7% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 29% [78]. Метопролол обладает выраженным антиишемическим эффектом, что позволяет широко применять его в лечении больных ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, где главной целью назначения метопролола является профилактика повторных сердечно - сосудистых событий, внезапной смерти и

улучшение выживаемости пациентов. В комбинации с иАПФ, антиагрегантами и статинами β -блокаторы снижают смертность при остром коронарном синдроме на 90% [119]. Между тем, растет частота нежелательных лекарственных реакций, вплоть до смертельных исходов [20]. Фармакогеномика дает врачу эффективные подсказки для оптимизации эффективности и безопасности лекарств при таких заболеваниях как сердечно-сосудистые заболевания [70].

1.3. Проблемы, связанные с применением варфарина, дабигатрана, клопидогрела, статинов

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, тип А (предсказуемые реакции) — результат фармакологического действия ЛС. Реакции типа А возникают часто, зависят от дозы лекарственного средства (частота и тяжесть увеличиваются при повышении дозы). Однако, этих реакций часто можно избежать путем подбора индивидуальной дозы препарата для каждого больного [11]. Варфарин — частота кровотечений при применении оральных антикоагулянтов составляет от 9 до 26,5%, из них обильных, т. е. требующих переливания крови, хирургического вмешательства или повлекших за собой смерть больного (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический инсульт) - от 0,3 до 4,2% в год. Частота всех геморрагических осложнений составила 8,66/100 пациенто-лет, больших кровотечений — 2,98/100 пациенто-лет, а клинически значимых — 2,62/100 пациенто-лет. Предикторами являются прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении терапии, рецидивирующие малые геморрагии [18]. Варфарин – антикоагулянт непрямого действия группы кумаринов, конкурентный антагонист витамина К. Как известно, многие факторы свертывающей системы крови синтезируются в печени, причем в большинстве случаев их биосинтез происходит без участия жирорастворимого витамина К. От наличия витамина K_1 зависит синтез всего четырех факторов свертывания (протромбина, факторов VII, IX и X), а также двух антикоагулянтных белков (протеинов С и S). Витамин К служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования указанных факторов свертывания или антикоагуляции, в

результате которой они превращаются в активные белки. Установлено, что в печени витамин К присутствует по меньшей мере в трех различных формах. Сам по себе витамин К₁ (хинон) не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в форму гидрохинона, которое происходит в микросомах печени под действием хинонредуктазы. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин К-гидрохинон превращается в витамин К-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин К-хинон. Таким образом, три известные формы витамина К последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К. Антагонисты витамина К были связаны со значительно более высоким риском развития ВЧК по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами (OR 1,61; 95% ДИ: 1,25-2,08; $p = 0,0002$) в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIEL и ORBIT-OF регистре. Возраст, предшествующие ишемические события, ХБП были важными факторами риска развития ВЧК у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты [112].

Механизм развития кровотечений при применении оральных антикоагулянтов можно представить следующим образом. Вследствие повышения концентрации орального антикоагулянта в плазме крови, повышения чувствительности витамин К эпоксидредуктазного комплекса (VKOR) или снижения поступления в организм витамина К, происходит усиление антикоагулянтного эффекта препарата, механизм которого связан с влиянием на превращение эпоксидов витамина К за счет ингибирования VKOR. Варфарин ингибирует витамин К-зависимый синтез факторов свертывания II, VII, IX и X и антикоагулянтных факторов протеина С и протеина S [61]. Однако не все развивающиеся кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так 30-40% кровотечений, в т. ч. и больших, развиваются на фоне терапевтического диапазона МНО [41].

Одним из необычных побочных эффектов, которые могут возникнуть после начала терапии, является вызванный варфарином некроз кожи — редкий эффект с неопределенным патофизиологическим механизмом заболевания, лечение не очень

хорошо установлено [128]. Как правило, он возникает вскоре после начала приема препарата (на 2–5 сут.) пациентами с дефицитом протеинов С или S, которые являются естественными антикоагулянтами, синтезирующимися в печени и подавляющими активность варфарина. При назначении варфарина уровень протеинов С и S снижается быстрее, чем при приеме других прокоагулянтов, что приводит к гиперкоагуляции в начале лечения с возможным возникновением венозных и артериальных тромбозов, сопровождающихся некрозом кожи и гангреной конечностей [49].

У клопидогрела в первую очередь следует рассматривать тромботические явления или неэффективность. В мета-анализе Российских фармакогенетических исследований клопидогрела было выявлено, что у пациентов с носительством аллели CYP2C19*2 (rs4244285) на фоне ДАТ достоверно повышался риск развития таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, тромбоз стента [2]. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости АСК в дозе 325 мг/сут, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в 5 больших клинических исследованиях — CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A [101, 132, 115]. Кровотечения и кровоизлияния. Как показали проведенные исследования, при монотерапии клопидогрелом частота кровотечений составляет 0,52% [66]. На фоне двойной антитромботической терапии (клопидогрел+АСК) тяжелые кровотечения развиваются в 1,6–1,7% случаев [64]. Риск геморрагических осложнений возрастает при длительном применении клопидогрела и при его сочетании с антикоагулянтами непрямого действия [97]. Следует применять персонализированную стратегию дозирования клопидогрела с учетом факторов риска ранних неблагоприятных исходов после ЧКВ у пациентов с ОКС [67].

В клиническом исследовании CAPRIE при сравнении монотерапии клопидогрелом и АСК показано, что общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9,3%.

Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой — 1,4 и 1,6% соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2,0% и 2,7% соответственно, в т.ч. частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, — 0,7 и 1,1% соответственно.

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с АСК была выше (7,3% против 6,5%, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,6% и 0,4% соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0,4% и 0,5% соответственно).

В клиническом исследовании CURE у пациентов, получавших комбинированную терапию клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших (3,7% против 2,7%) и малых кровотечений (5,1% против 2,4%). В основном, источниками больших кровотечений являлись ЖКТ и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+АСК, достоверно не различалась (2,2% и 1,8% соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0,2% при обоих видах терапии).

Частота возникновения больших кровотечений, не угрожающих жизни, была достоверно выше у пациентов, получавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+АСК (1,6% и 1,0% соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0,1% при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК (<100 мг — 2,6%; 100-200 мг — 3,5%; >200 мг — 4,9%), как

и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+АСК (<100 мг — 2,0%; 100-200 мг — 2,3%; >200 мг — 4,0%).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4,4% в группе клопидогрел+АСК и 5,3% в группе плацебо+АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних пяти дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9,6% в группе клопидогрел+АСК и 6,3% в группе плацебо+АСК.

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых как внутричерепное кровотечение или кровотечение со снижением уровня Hb >5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой (1,3% против 1,1% в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК соответственно). Она была одинаковой в группах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0,8% против 0,6%) и внутричерепных кровоизлияний (0,5% против 0,7%) при лечении комбинациями клопидогрел+АСК и плацебо+АСК соответственно была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0,6% в группе клопидогрел+АСК и 0,5% в группе плацебо+АСК) [75].

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК была выше, чем в группе плацебо+АСК (6,7% против 4,3% соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5,3% против 3,5%), они происходили главным образом из ЖКТ (3,5% против 1,8%). В группе клопидогрел+АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+АСК (1,4% против

0,8% соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1,1% против 0,7%) и геморрагического инсульта (0,8% против 0,6%).

В исследовании CAPRIE нарушения со стороны крови в виде тяжелой нейтропении ($<0,45 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 4 пациентов (0,04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0,02%), принимавших АСК.

У двух из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которое не было выявлено ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует провести обследование для выявления возможной нейтропении.

Статины – частота развития нежелательных лекарственных реакций, в частности статининдуцированных миопатий, в течение 1 года достигает 5–10% [135]. Статининдуцированная миопатия может проявляться миозитом с повышением уровня креатинфосфокиназы с возможным развитием тяжелого осложнения — рабдомиолиза, но часто статининдуцированная миопатия проявляется миалгией без повышения уровня креатинфосфокиназы [80].

Дабигатран — при анализе другого фрагмента базы данных того же регистра в Дании в период с 22 августа по 31 декабря 2011 года оказалось, что при переходе с варфарина на дабигатран отмечалась более высокая, чем на варфарине, частота тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений, потребовавших госпитализации [139]. Кроме того, по данным другого анализа в течение 60 дней после такого перехода отмечалась более высокая частота инфаркта миокарда, чем у продолжающих принимать варфарин [110]. Крайне важно в начале широкого применения нового препарата использовать его именно у тех больных и строго таким способом, как это было изучено в контролируемом клиническом исследовании, ставшим основанием для его одобрения регулирующими инстанциями. Иначе, результаты могут оказаться как минимум неожиданными

[57]. На основании баз данных крупных исследований ACTIVE и RE-LY было оценено, как часто различные тромботические и геморрагические осложнения у подобных больных становились причиной смерти [125]. Так, при учете различий по другим предрасполагающим факторам риск смерти при развитии ишемического инсульта увеличивался в 6,46 раз, системной (артериальной) тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы — в 5,84 раза, при геморрагическом инсульте — в 21,29 раза, при субдуральном кровотечении — в 5,08 раз, при внемозжечковом кровотечении — в 4,60 раза, при инфаркте миокарда — в 6,19 раз.

Неожиданным результатом исследования RE-LY оказалась незначимо более высокая частота инфаркта миокарда в обеих группах, принимавших дабигатран [86].

При этом ежегодная частота ишемических осложнений в целом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца и сердечная смерть) была практически одинаковой в группах дабигатрана 110 и 150 мг два раза в сутки и варфарина (3,16%, 3,33% и 3,41% в год). Риск развития ишемических исходов при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином был сходным у пациентов, страдавших и не страдавших ИБС. Следует учитывать, что в исследовании RE-LY дабигатран сравнивали не с плацебо, а с варфарином, поэтому в любом случае было бы неправильно говорить об увеличении риска развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном (скорее, полученный результат следует расценивать как менее значительное снижение риска этого исхода) [6]. Однако с другой стороны при применении более высокой дозы дабигатрана терялся ряд преимуществ в безопасности – при сохранении более низкой частоты геморрагического инсульта, внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений, общая частота крупных кровотечений существенно не отличалась от отмеченной в группе варфарина.

При таком разнонаправленном влиянии вмешательства помимо ожидаемой частоты разного рода кровотечений, необходимо оценивать и их потенциальную клиническую значимость. В целом представляется, что роль внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений намного существеннее, чем последствия потенциально обратимых желудочно-кишечных. Тем не менее, очевидно, что

наличие существенной угрозы со стороны желудочно-кишечного тракта может стать серьезным основанием для отказа от использования высокой дозы дабигатрана. Так, применение в составе трехкомпонентной АТТ при ОКС не только дабигатрана [82, 118], но и других НОАК повысило в 2 раза риск развития кровотечений. Результаты исследования RE-LY показали, что сочетанное применение в течение некоторого времени антиагрегантов и дабигатрана у 6952 (38,4%) из 18113 пациентов с ФП привело к повышению числа тяжелых кровотечений [82].

Результаты рандомизированного проспективного исследования WOEST [29], обсервационного датского регистра, а также недавно проведенного когортного исследования у 11480 пациентов с ФП и инфарктом миокарда (ИМ) или перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, [94] показали, что трехкомпонентная антитромботическая терапия значительно повышает риск кровотечений и не дает никаких преимуществ по главным критериям оценки («фиксированным конечным точкам»), таким как смерть, ИМ и инсульт, по сравнению с двухкомпонентной (АК и антиагрегант).

Частота развития инсультов/системных тромбоэмболий и тяжелых кровотечений на фоне приема дабигатрана (обеих доз) и варфарина не различалась. При выборе дозы дабигатрана следует учитывать, что в дозе 150 мг 2 раза в сутки он достоверно более эффективен в отношении профилактики инсульта и системных эмболий, чем варфарин, и сопоставим с ним по безопасности. Доза 110 мг 2 раза в сутки показана для лиц старше 80 лет, при сочетанном применении с ингибиторами Р-гликопротеина, например верапамилом, и при высоком риске развития кровотечений (≥ 3 по шкале HAS-BLED). Спонтанные сообщения системы фармаконадзора позволили выявить риск со стороны НОАК в отношении повреждений печени [32].

Кроме того, одним из способов изучения ассоциаций между нежелательными лекарственными реакциями и аллельными вариантами является изучение их частот в группах пациентов, у которых были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции. Подобное исследование проводилось в Германии. Н.

Wuttke и соавторы (2002) [144], опросив 1200 немецких врачей, изучив генотип *CYP2D6* у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ-блокада III степени) показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось серьезных нежелательных лекарственных реакции при применении метопролола.

Серьезную проблему представляет лечение ИБС у больных с бронхообструктивным синдромом, где применение β -блокаторов может увеличить степень обструкции [111]. У гомозигот по функционально дефектному аллелю *CYP2D6* наблюдалась выраженная брадикардия (менее 56), что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот [41]. БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. В результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными β -блокаторами достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину, при этом в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) [126]. R. Fux обследовал 121 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающих метопролол. По результатам генотипирования все пациенты были разделены на 4 группы: быстрые метаболизаторы, несущие более двух функционально активных аллелей (5 пациентов); распространенные метаболизаторы, несущие 2 функционально активных аллеля (89 пациентов); промежуточные метаболизаторы, несущие 1 из функционально дефектных аллелей *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*8* или 2 из функционально дефектных аллелей *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* (21 пациент); медленные метаболизаторы, несущие 2 из функционально дефектных аллелей *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*8* (5 пациентов). НЛР метопролола (головная боль, головокружение, нарушения сна, бронхоспазм, похолодание конечностей, сексуальная дисфункция) развивались у 16% пациентов, являющихся медленными и промежуточными метаболизаторами,

и только у 4% распространенных и быстрых метаболизаторов достоверность различий приближалась к статистически значимым значениям ($p=0,056$) [88]. Также у гомозигот по функционально дефектному аллелю наблюдалась выраженная брадикардия (менее 56), что не отмечалось у гомозигот по аллелю «дикого типа» и гетерозигот.

1.4. Фармакогенетические исследования

Генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессах. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности, изоферментов цитохрома Р-450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и т.д.), ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов). Во вторую группу входят гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т.д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ [41]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и режима его дозирования, а иногда и к тактике ведения пациентов.

Вышеописанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с

изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования.

Требованиями к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике являются [44].:

- наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью);

- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);

- должен быть разработан алгоритм применения ЛС, в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования);

- выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;

- должны быть доказаны преимущества (в т.ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода).

В настоящее время, этим требованиям частично или полностью удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов.

Полиморфизмы генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*. Самыми распространенными и хорошо изученными вариациями в плане влияния на лекарственный ответ при применении варфарина, являются аллели *CYP2C9*1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* [96]. *CYP2C9* — главный фермент метаболизма варфарина. Ген *CYP2C9* локализован на 10 хромосоме (локус 10q24), его длина составляет 55 000 пар оснований. Самым распространенным аллельным вариантом является *CYP2C9*1* (аллель дикого типа). У лиц, в генотипе которых присутствуют только аллели дикого типа, метаболизм оральных антикоагулянтов проходит с нормальной интенсивностью, а среднетерапевтические дозы и уровни МНО являются для таких людей наиболее

приемлемыми. У гомозигот *CYP2C9*2/*2* и *CYP2C9*3/*3* метаболизм варфарина снижен в большей степени, чем у гетерозигот *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3*. Изучение аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, как наиболее часто встречающихся после аллеля дикого типа, показало, что они ассоциированы с более высокими концентрациями S-варфарина в плазме крови, а также с более низкими значениям клиренса из-за замедления его метаболизма в печени. Это подтверждается фармакокинетическими исследованиями, выполненными на здоровых добровольцах. В большинстве клинических исследований продемонстрировано, что при применении варфарина, аценокумарола и фенпрокумона у больных, являющихся носителями аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, риск кровотечений возрастает в 2–3 раза, а чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 4) — в 3–4 раза [27]. Системный мета-анализ показал, что пациенты с функционально-дефектными аллелями *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* требуют более длительной процедуры титрования дозы варфарина до уровня поддерживающей. Частота генотипов по *CYP2C9*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, в российской популяции составляет 20–35%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [60, 112]. При этом наибольшая средняя доза у пациентов русской национальности требовалась для носителей генотипа **1/*1*, а наименьшая — для носителей аллелей **2* и **3* [10]. Частота распространенности аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* имеет свои особенности. Так, **2* аллельный вариант превалирует у русских и армян как представителей европеоидной расы, и редко встречается у представителей монголоидной расы, а именно у якутов, бурятов, тувинцев. Однако не наблюдается обратной тенденции для аллельного варианта *CYP2C9*3* [21].

Ген, кодирующий витамин-К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), был открыт в 2004 г [26]. Молекула-мишень для оральных антикоагулянтов — *VKORC1* является компонентом витамин К эпоксидредуктазного комплекса, который катализирует процесс восстановления витамина К1 (переход витамина К1 эпоксида в витамин К1 гидрохинон) с участием в качестве кофактора НАД-Н (переходит в НАД+). В свою

очередь, восстановленный витамин К является кофактором работы фермента гамма-глутарил карбоксилазы (GGCX), осуществляющего посттрансляционное γ -карбоксилирование глутамат-содержащих белков из белков-предшественников: витамин К-зависимых белков системы свертывания крови: факторов свертывания крови II (тромбин, F2), VII (F7), IX (F9), X (F10); компонентов противосвертывающей системы — протеинов С (протеин С циркулирует в виде профермента и активируется на эндотелии комплексом тромбин/тромбомодулин в активную форму), S и Z. белки. Регулятором активности GGCX является белок калюменин (CALU). Механизм действия оральных антикоагулянтов связан с угнетением процесса восстановления витамина К за счет блокады *VKORC1*. Это приводит к снижению степени посттрансляционного γ -карбоксилирования белков системы свертывания крови — II (F2), VII (F7), IX (F9), X (F10) факторов. Чрезмерное угнетение образования указанных факторов свертывания может привести к геморрагическим осложнениям [122]. Ген *VKORC1* располагается в 16 хромосоме (локус 16p11.2), его длина составляет 4000 п.о. Устойчивость к АР в основном связана с мутациями или однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в гене *VKORC1* [65]. Однако наибольшее число исследований было посвящено изучению влияния полиморфизма *G-1639A* гена *VKORC1* на риск развития кровотечений и величину поддерживающей дозы варфарина и аценокумарола. Показано, что у носителей генотипа *AA* по полиморфному маркеру *G-1639A* гена *VKORC1* при применении варфарина по стандартной схеме чаще отмечаются кровотечения, выходы за пределы терапевтического диапазона МНО. Кроме того, у этих групп пациентов подобранная доза варфарина меньше, по сравнению с пациентами без таких генетических особенностей. Генотип *AA* по полиморфизму *G-1639A* в России встречается с частотой до 17% [19]. В настоящее время однозначно доказано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G-1639A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта [59]. Фармакогенетические исследования *CYP2C9* позволяют индивидуализировать выбор начальной дозы непрямых антикоагулянтов [24].

Частоты встречаемости аллелей гена *VKORC1* в трех этнических группах (белые, негры, азиаты) коррелируют с межрасовыми различиями в дозах варфарина [90]. Высокая частота носительства аллеля *1639A* у китайцев и малайцев приводит к широкой распространенности чувствительности к варфарину в этих этнических группах. Напротив, аллель *1639A* редко встречается у представителей негроидной расы, в связи с чем, им чаще требуются высокие поддерживающие дозы варфарина

Цитохром P450 *CYP2C19* катализирует биоактивацию антиагрегационного препарата клопидогрела, потеря функции аллели *CYP2C19* нарушает образование активных метаболитов, что приводит к снижению ингибирования тромбоцитов [121]. ELEVATE-TIMI 56 представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором с октября 2010 г. по сентябрь 2011 г. были включены и генотипированы 333 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 32 центрах. Поддерживающие дозы клопидогрела в течение 4 периодов лечения, каждый продолжительностью примерно 14 дней, в зависимости от генотипа. В общей сложности 247 неносителей аллели потери функции *CYP2C19*2* должны были получать 75 и 150 мг клопидогрела в день (2 периода каждый), тогда как 86 носителей (80 гетерозигот, 6 гомозигот) должны были получать 75, 150, 225 и 300 мг в день. При приеме 75 мг в день гетерозиготы *CYP2C19*2* имели значительно более высокую реактивность тромбоцитов во время лечения, чем лица, не являющиеся носителями (индекс реактивности тромбоцитов [PRU]): среднее значение 70,0%; 95% ДИ, 66,0%-74,0% против 57,5%; 95% ДИ, 55,1%-59,9%, и единицы реакции VerifyNow P2Y(12) [PRU]: среднее значение 225,6; 95% ДИ, 207,7-243,4 против 163,6; 95% ДИ, 154,4-173,9. Среди гетерозигот *CYP2C19*2* дозы до 300 мг в день значительно снижали реактивность тромбоцитов, при этом PRU снижался до 48,9% (95% ДИ, 44,6%-53,2%), а PRU до 127,5 (95% ДИ, 109,9-145,2) ($P < 0,001$ для тенденции изменения доз для обоих). В то время как 52% гетерозигот *CYP2C19*2* не ответили на терапию (≥ 230 PRU) при приеме 75 мг клопидогрела, только 10% оказались неответившими на дозу 225 или 300 мг ($P < 0,001$ для обоих). [116]. Несколько полиморфных ферментов системы цитохрома P450 участвуют в активации клопидогрела. Изофермент *CYP2C19* вовлечен в

образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита — 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, исследованные посредством агрегации тромбоцитов отличаются в зависимости от генотипа изофермента *CYP2C19*. Аллель гена *CYP2C19*1* соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели гена изофермента *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* ответственны за сниженный метаболизм. Общая генетическая вариабельность аллелей *CYP2C19* (цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19) *2 и *3 приводит к потере функционального белка, и у носителей этих аллелей потери функции при лечении клопидогрелом значительно снижают уровень активного метаболита клопидогрела и высокую реактивность тромбоцитов на фоне лечения, что приводит к увеличению риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно после чрескожного коронарного вмешательства [123].

Эти аллели ответственны за снижение метаболизма примерно у 85% представителей европеоидной расы и у 99% представителей монголоидной расы. Другие аллели, связанные со сниженным метаболизмом, представлены изоферментами *CYP2C19*4*, *5, *6, *7 и *8, но они редко встречаются в общей популяции. Пациенты с низкой активностью изофермента *CYP2C19* обладают двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. К «медленным метаболитаторам» относятся около 3% европеоидов, 4–7% негроидов, но гораздо чаще они встречаются среди монголоидов: у 12–16% корейцев, 18–23% японцев и у 15–17% китайцев [12]. Генотип *CYP2C19*3* встречается довольно редко, в среднем – у 5–7% азиатского населения и до 1% у европеоидов [77].

В исследовании TRITON-TIMI 38 и 3 когортных исследованиях (Collet, Sibbing, Giusti) пациенты комбинированной группы с промежуточной или низкой активностью изофермента *CYP2C19* имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) или тромбоза стента по сравнению с пациентами с высокой активностью изофермента *CYP2C19* [117].

В исследовании CHARISMA и одном когортном исследовании (Simon)

указывается на то, что увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось только у пациентов с низкой активностью изофермента *CYP2C19* (при их сравнении с пациентами с высокой активностью изофермента *CYP2C19*). У пациентов, принимавших клопидогрел, частота кровотечений у носителей потери функции *CYP2C19* была значительно ниже: 36,1% (240/665) против 42,5% (681/1601) у неносителей, ОР: 0,80, 95% ДИ: 0,69–0,93. , $P = 0,003$ В случае выявления аллелей, ассоциированных с риском тромботических осложнений (*CYP2C19*2* или *CYP2C19*3*), требуется коррекция антиагрегантной терапии: увеличение дозы клопидогрела [67]; назначение других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor) [115]; добавление к антиагрегантной терапии ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa [76].

Генотип *SLCO1B1* имеет значение для прогнозирования риска развития неблагоприятных побочных реакций. Одной из причин побочных эффектов или недостаточной терапевтической эффективности лекарственных препаратов, является полиморфизм генов ферментов, обеспечивающих их метаболизм. В число этих ферментов входят семейство цитохромов Р-450 (*CYP*), глутатион-S-трансфераза, N-ацилтрансфераза и др. Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, могут приводить к повышению или снижению/потере их активности. Так, например, метаболизм часто применяемых статинов осуществляется главным образом цитохромом *CYP3A4*, флувастатина - преимущественно *CYP2C8*. В настоящее время развитие статининдуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с переносчиком органических анионов, кодируемым геном *SLCO1B1* и осуществляющим «захват» статинов гепатоцитами из портальной системы. В обзоре [72] отмечено, что из всех генетических факторов статининдуцированная миопатия в наибольшей степени связана именно с полиморфизмами гена *SLCO1B1*.

Известно, что носительство хотя бы одной С-аллели по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (*T521C*) повышает риск развития миопатий на фоне применения статинов, в несколько раз [73].

Скорость биотрансформации БАБ генетически детерминирована, что связано с полиморфизмом гена *CYP2D6*. Частота многих аллелей цитохромов Р450 различается в разных популяциях. Например, фенотип с медленным метаболизмом *CYP2D6* присутствует у 1 из 14 европеоидов, редко встречается у монголоидов и практически отсутствует у американских индейцев и жителей Океании [9].

Несмотря на то, что эффективность β -блокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях доказана в мета-анализах и мультицентровых контролируемых исследованиях, проблема оптимизации фармакотерапии данными ЛС далека от разрешения [4]; применение β - блокаторов (метопролол, бисопролол) у больных ХСН ограничивается сложностями при подборе дозы β - блокатора: частое возникновение брадикардии, гипотонии и усиления симптомов хронической сердечной недостаточности [53].

Кроме того, очевидно, что внедрение подобного фармакогенетического подхода будет целесообразным, если выявляемые аллельные варианты генов будут встречаться в популяции с частотой более 1% [21]. Однако, необходимо принимать во внимание, что частоты аллельных вариантов генов *CYP2D6*, значительно варьируют в различных этнических группах (от 0% до 50%), особенно принадлежащих к разным расам [54]. Поэтому, с учетом многонациональности нашей страны, необходимым является определение частот аллельных вариантов данных генов в различных этнических группах России. Полиморфизм гена *CYP2D6* считается фактором, учет которого может способствовать увеличению эффективности и безопасности применения ряда ЛС, таких как бисопролол и метопролол [27]. Пациенты с медленным метаболизмом по *CYP2D6* имеют повышенное снижение ДАД, ЧСС и САД во время лечения метопрололом и могут быть подвержены более высокому риску развития брадикардии по сравнению с пациентами с активными фенотипами *CYP2D6*. Необходимы дальнейшие проспективные данные для определения того, связан ли *CYP2D6* с клиническими событиями у пациентов [118]. Пациентам с фенотипом *CYP2D6* РМ может быть полезна более низкая начальная доза метопролола с последующим титрованием дозы для обеспечения индивидуальной терапии и, таким образом, повышения

эффективности лечения [127]. Распространенные метаболизаторы по *CYP2D6* (extensive metabolism, EM) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации ЛС, т.к. не несут однонуклеотидных полиморфизмов по генам *CYP2D6* т.е. они имеют «дикие» генотипы: *CYP2D6**1/*1. Для этих пациентов применяются стандартные режимы дозирования средних доз ЛС [78, 45]. Медленные метаболизаторы гена *CYP2D6* (poor metabolism, PM) — пациенты со сниженной скоростью биотрансформации ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (intermedium metabolism, IM) по однонуклеотидным полиморфизмам гена *CYP2D6* (*2549delA*, *1846G>A*, делеция гена, *1707delT*, *2935A>C*, *1758G>T*). У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента со сниженной активностью [47]. В работе Taguchi M. приведены данные генотипирования и фармакокинетических исследований у 34-х пациентов монголоидной расы, принимавших метопролол в дозе 40-120 мг/сут. В группе лиц, носителей аллеля *CYP2D6**10, был достоверно ниже клиренс и объем распределения метопролола [141]. Однако в группе исследуемых не было выявлено нефункциональных аллелей (*CYP2D6**4, *CYP2D6**5 и *CYP2D6**14), свойственных фенотипу PM, а частота аллеля *CYP2D6**10 составила около 40%. Нужно учитывать, что частота распространения аллелей данного гена заметно отличается у различных рас и этнических групп.

В рамках крупного исследования RE-LY выяснилось, что носительство минорной аллели G гена *CES1* (rs2244613) встретилось у 32,8% пациентов и было связано с минимальными концентрациями дабигатрана в крови и, соответственно, с более низким риском кровотечения [57].

Таким образом, внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику в различных регионах России, должны предшествовать исследования частот и генотипов аллельных вариантов соответствующих генов в этнических группах, проживающих в данном регионе. Выявление генетических особенностей у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям

фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.) [85, 145].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование состоит из 3 частей: клинической, фармакогенетической и популяционной.

Клиническая часть исследования, включая все лабораторно-инструментальные исследования, проводилась в генетической лаборатории на базе Центра персонализированной медицины государственного автономного учреждения республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3» и на базе Центра персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всем пациентам проведены следующие исследования: исследование коагулограммы, электрокардиограммы, общеклинические и биохимические анализы крови. Для оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий использовали шкалу оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий CHA₂DS₂-VASc, оценки риска кровотечения шкалу HAS-BLED. Всем пациентам проведено исследование международного нормализованного отношения (МНО) для пациентов, принимающих варфарин, при поступлении в стационар или первым приеме в ЦПМ и в динамике на фоне приема варфарина.

Первый этап работы – ретроспективный. Проведен статистический анализ данных амбулаторных карт пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, планирующих или принимающих варфарин, направленных с поликлиник г. Якутска в центр персонализированной медицины РКБ №3. Выполнена основная часть работы – анализ 179 амбулаторных карт пациентов (якутов (саха) и этнических русских), планирующих или принимающих варфарин; 32 амбулаторных карт пациентов, принимающих бисопролол и 76 пациентов, принимающих метопролол для сравнения носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола и прогнозирования индивидуального режима

дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дизайн исследования. Всем пациентам на 1 визите были произведены сбор жалоб и анамнеза, включая данные о наличии кровотечений, клинический осмотр, определение риска развития ВТЭО по шкале CHA(2)DS(2)-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED, общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Лабораторные показатели не выходили за референсные пределы. На 2-5 визитах выполнялся сбор анамнеза на наличие кровотечений, контроль МНО за период наблюдения у пациентов, принимающих варфарин.

На втором этапе работы исследованы данные и проведены фармакогенетическое тестирование 1147 пациентов, принимающих статины, 411 пациентов, принимающих клопидогрел и 422 пациента, принимающих дабигатран в рамках фармакоэпидемиологической части совместно с коллективом центра персонализированной медицины ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница №3» и центром персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 – исследуемая группа и в медицинских организациях, где отсутствует - контрольная группа фармакогенетическое тестирование. В анкетировании участвовали 34 женщины, 8 мужчин.

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: младше 25 лет, 25–45 лет, 45–60 лет, лица старше 60 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. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования (рисунок 7).

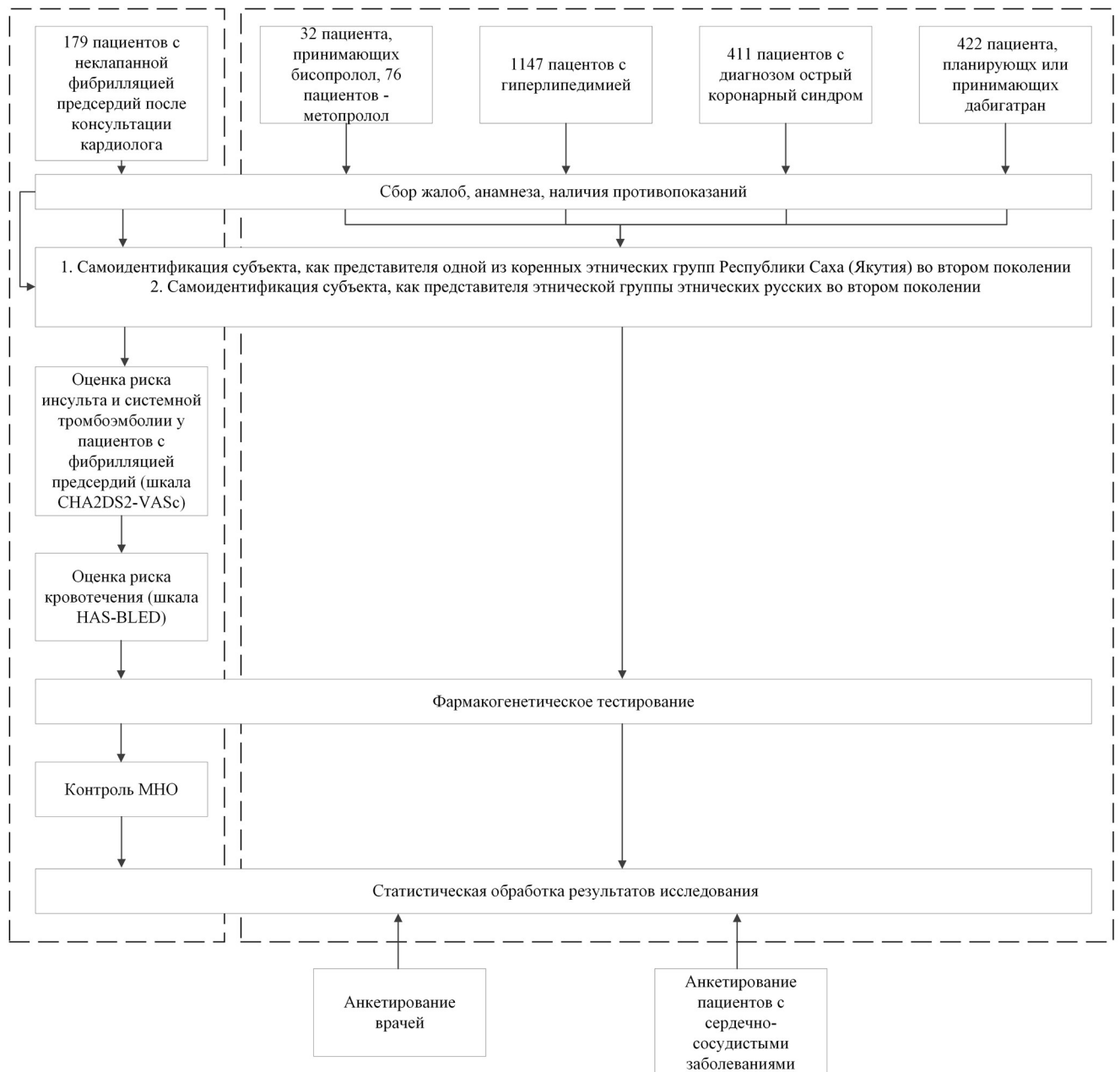


Рисунок 7 – Дизайн исследования

2.1. Характеристика пациентов, включенных для исследования

Характеристика больных, включенных в клиническую часть исследования, представлена в таблице 2: с неклапанной фибрилляцией предсердий, планирующих или принимающих варфарин (варфарин никомед) с дозами, подобранными в соответствии с уровнем МНО не более 2,5 ед.; получающие метопролол и бисопролол (конкор) с ИБС, установленной ЧСС 55–60 уд./в минуту; пациенты с гиперлипидемия ПА и Пв типа по Фредриксону, планирующие прием статинов (аторвастатин); клопидогрел (плавикс) — с диагнозом острый коронарный синдром, получающих или планирующих терапию; дабигатран (прадакса) — пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, эндопротезированием крупных суставов.

Исследуемая группа 84 пациента этнических якутов (саха) с неклапанной фибрилляцией предсердий перед назначением или принимающих варфарин; 13 этнических русских с ИБС, принимающих бисопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 42 с ИБС, принимающих метопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 76 пациентов этнических якутов (саха) с гиперлипидемиями на терапии статинами; 161 пациент в коренной популяции Якутии с ИБС, принимающих метопролол или бисопролол (исследование с целью изучения распространенности генотипов CYP2D6); 289 пациентов этнических якутов (саха) с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран; 268 пациентов этнических якутов (саха) с диагнозом ОКС, принимающих клопидогрел. Контрольная группа: 95 пациентов этнических русских с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин; 13 этнических русских с ИБС, принимающих бисопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 42 с ИБС, принимающих метопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 1071 пациент этнических русских с гиперлипидемиями; 133 пациента этнических русских с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран; 150 пациентов этнических русских, планирующих

принимать бисопролол, метопролол(исследование с целью изучение распространенности генотипов CYP2D6); 143 пациента этнических русских с ОКС, планирующих или принимающих клопидогрел.

Таблица 2 – Характеристика исследуемых больных

Терапия лекарственными препаратами	Нац.		Пол		р	Ср. возраст, лет	Р	Критерии включения	Критерии исключения
			муж.	жен.					
Варфарин	рус		4 1 (43,16%)	5 4 (56,84%)	0,36	64,6±13,4	0,06	Неклапанная фибриляция 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 (саха)		4 2 (50,00%)	4 2 (50%)		60,6±15,0			
Бисопролол	рус		6 (46,15%)	7 (53,85%)	0,82	72,1±2,8	0,9	– ИБС, острый коронарный синдром – Планирование или прием бисопролола	– Гиперчувствительность – Беременность – Кормление грудью – АВ-блокада II и III степени, синоатриальная блокада
	якуты (саха)		8 (42,11%)	1 1(57,89%)		71,3±1,8			
Метопролол	А	рус	17 (40,48%)	25 (59,52%)	0,07	67,2±1,1	0,19	– Гиперлипидемия ПА и Пв типа по Фредриксону – Планирование терапии статинами	– Семейная гиперхолестеринемия
		якуты (саха)	21 (61,76%)	13 (38,23%)		66,5±2,1			
	Б	рус	35 (37,63%)	58 (62,36%)	0,08	67,1±9,1	0,06		
		якуты (саха)	54 (50%)	54 (50%)		64,3±12,6			
Статины	рус		548 (51,17%)	523 (48,83%)	0,98	57,9±11,1	0,12	– Гиперлипидемия ПА и Пв типа по Фредриксону – Планирование терапии статинами	– Семейная гиперхолестеринемия
	якуты (саха)		39 (51,32%)	37 (48,68%)		62,1±11,9			

Продолжение таблицы 2

Клопидогрел	рус	84 (58,70%)	59 (41,30%)	0,93	62,4±13,7	0,48	– 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 (саха)	153 (57,09%)	115 (42,91%)		63,1±13,2			
Дабигатран	рус	59 (44,36%)	74 (55,64%)	0,36	60,9±16,7	0,54	– Неклапанная фибрилляция предсердий – После ортопедических операций	– Тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); – Активное клинически значимое кровотечение,
	якуты (саха)	142 (49,13%)	147 (50,87%)		61,9±14,7			

А — с целью сравнения подобранной дозы
 Б — с целью изучение распространенности генотипов CYP2D6
 Во всех группах между этносами не было различий по полу и возрасту

2.1.1. Характеристика пациентов, планирующих принимать или принимающих варфарин

В исследование включены 84 пациента якутской национальности (саха) и 95 русской национальности с неклапанной фибрилляцией предсердий, планирующих или принимающих варфарин. Пациенты якутской национальности (42 (50%) мужчины и 42(50%) женщины, русской национальности (41(43,16%) мужчина и 54(56,84%) женщины) (рисунок 8); средний возраст составлял $61,0 \pm 15,0$ и $65,0 \pm 13,4$ лет (таблицы 3, 4), страдающие фибрилляцией предсердий, направленные из поликлиник г. Якутска и центральных районных больниц в Центр персонализированной медицины. Забор биологического материала проводился перед приемом варфарина или у принимающих варфарин, имеющих лабильное МНО.

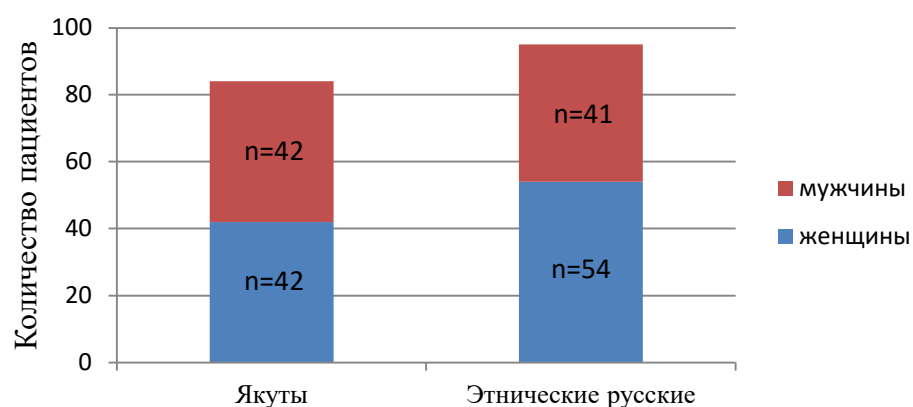


Рисунок 8 – Половой состав участников исследования, принимающих или планирующих принимать варфарин, абс.

Таблица 3 – Средний возраст якутов (саха), исследованных на чувствительность к варфарину, N=84

Средний возраст	Минимальный возраст	Максимальный возраст	Стандартное отклонение
60,69048	20,00000	89,00000	15,00761

Таблица 4 – Средний возраст этнических русских пациентов, исследованных на чувствительность к варфарину, N=95

Средний возраст	Минимальный возраст	Максимальный возраст	Стандартное отклонение
64,64211	29,00000	90,00000	13,40682

Большинство больных якутской национальности имели сопутствующие заболевания: хроническую сердечную недостаточность $n=34$ (40,48%), гипертоническую болезнь $n=21$ (25%), ишемическую болезнь сердца $n=15$ (17,86%). Частота сопутствующих заболеваний у якутов (сахар) с неклапанной фибрилляцией предсердий была сопоставима с частотой сопутствующих заболеваний у этнических русских таких как хроническая сердечная недостаточность $n=50$ (52,63%), $p=0,1$; артериальная гипертензия $n=18$ (18,95%), $p=0,33$; ишемическую болезнь сердца $n=13$ (13,68%), $p=0,44$ (рисунок 9).

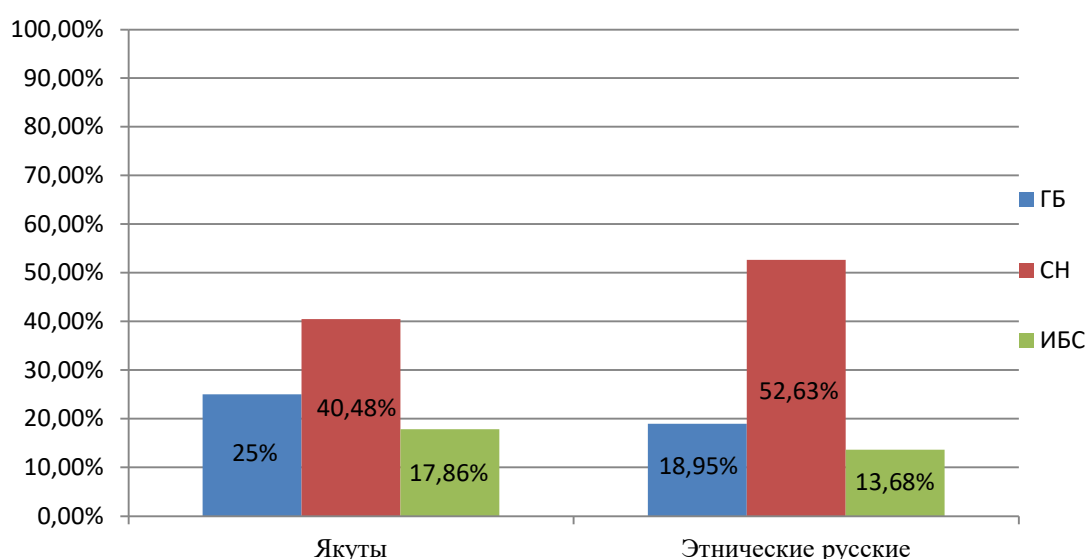


Рисунок 9 – Доля пациентов изучаемых этнических групп на терапии варфарином, имевших сопутствующие заболевания, %

Критерии включения в исследование:

1. Неклапанная фибрилляция предсердий;

Критерии исключения:

1. Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата;
2. Острое кровотечение;
3. Беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности);
4. Тяжелые заболевания печени или почек;
5. Тромбоцитопения;
6. Пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с

геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием.

2.1.2. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих бисопролол или метопролол

С целью сравнения средней дозы бисопролола исследованы 32 пациента: 19 якутов (саха) в среднем возрасте $71,3 \pm 1,8$ год, 8 мужчин (42,11%) и 11 женщин (57,89%); 13 пациентов русской национальности в среднем возрасте $72,1 \pm 2,8$ лет, 6 мужчин (46,15%) и 7 женщин (53,85%). По полу и возрасту этнические группы были сопоставимы, показано в таблице 2. Структура коморбидных состояний в обеих когортах, принимающих β -блокатор бисопролол была сопоставима: гипертоническая болезнь 84,21% vs 76,92% ($p=0,6$); нарушение ритма сердца 26,32% vs 38,46% ($p=0,47$); постинфарктный кардиосклероз 15,79% vs 15,38% ($p=0,98$); сердечная недостаточность 68,42% vs 46,15% ($p=0,43$) соответственно (рисунок 10, таблица 5).

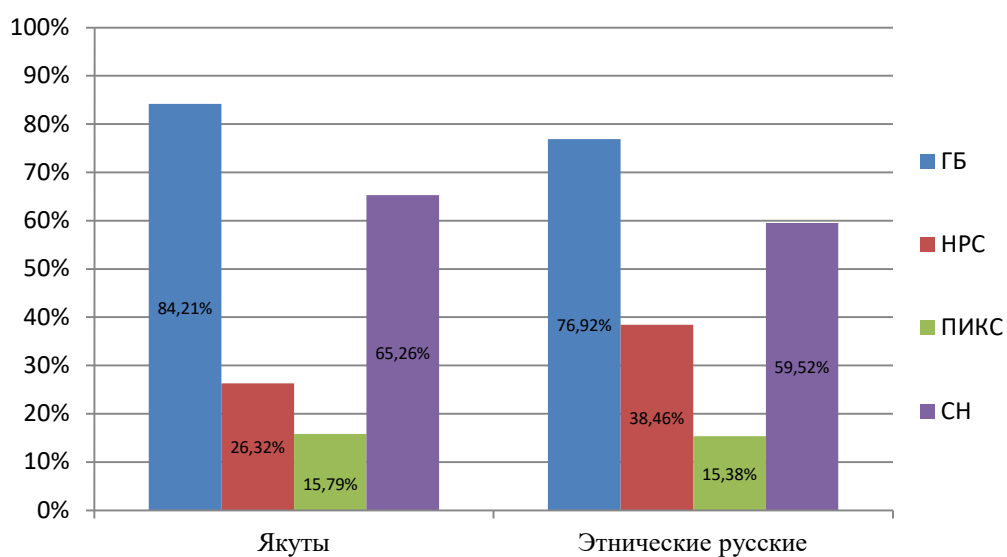


Рисунок 10 – Доля пациентов изучаемых этнических групп, принимающих или планирующих принимать бисопролол, имевших сопутствующие заболевания, %

Пациенты, получающие метопролол якутской национальности, были в возрасте $66,5 \pm 2,1$ лет, 21 мужчина (61,76%) и 13 женщин (38,23%); русской национальности пациенты принимали участие в исследовании в возрасте $67,2 \pm 1,1$ лет, 17 мужчин (40,48%) и 25 женщин (59,52%).

У пациентов, принимающих метопролол наличие сопутствующих заболеваний показано на рисунке 11. Из сопутствующих заболеваний наиболее распространенными были гипертоническая болезнь (ГБ) у якутов (саха) и этнических русских $n=26$ (76,47%) vs $n=33$ (78,57%) ($p=0,82$), а также постинфарктный кардиосклероз $n=12$ (35,29%) vs $n=10$ (23,81%) ($p=0,27$) и сердечная недостаточность $n=21$ (61,76%) vs $n=23$ (54,76%) ($p=0,54$) и нарушение ритма сердца которые были сопоставимы.

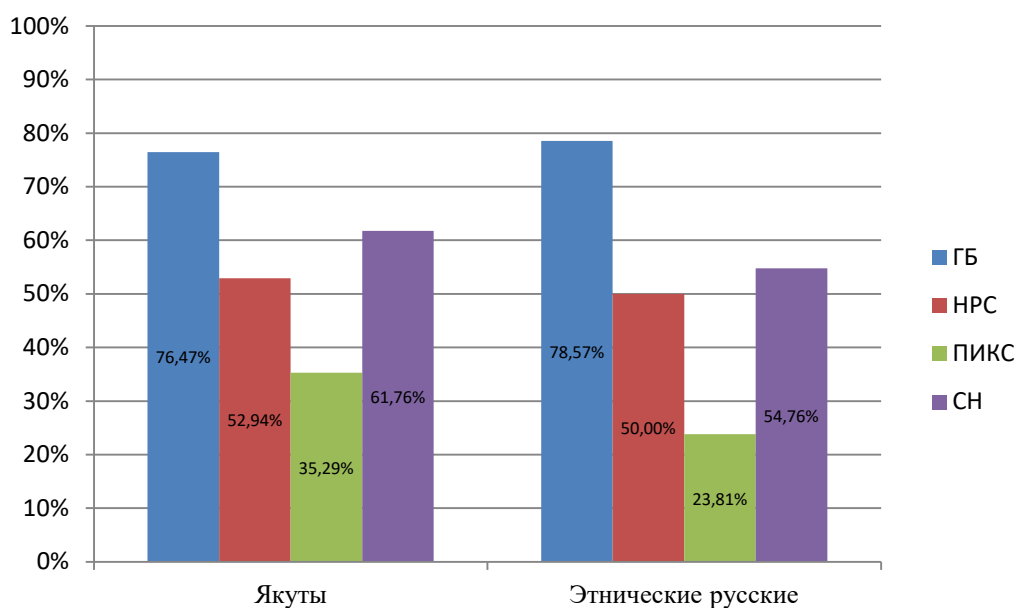


Рисунок 11 – Доля пациентов изучаемых этнических групп, принимающих или планирующих принимать метопролол, имевших сопутствующие заболевания.
%

С целью изучения распространенности генотипов CYP2D6 был исследован 201 пациент в среднем возрасте $66,0 \pm 8,7$ лет. Из них: 108 (54%) пациентов – якуты (саха): 54 (50%) мужчин и 54 (50%) женщин; 93(46%) пациента – этнические русские: 35 (37,63%) мужчин и 58 (62,37%) женщин).

Дозирование метопролола и бисопролола проводилось в соответствии с рекомендациями ВНОК.

Критерии включения для клинической части исследования:

- Наличие диагноза ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Планирование или прием бисопролола в оттитрованной дозе 2,5–10 мг, метопролола 50–150 мг.

Критерии исключения для клинической части исследования:

- Гиперчувствительность;
- Беременность;
- Кормление грудью;
- АВ-блокада II и III степени, синоатриальная блокада.

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания у якутов (саха) и этнических русских, принимающих β -блокаторы метопролол и бисопролол

Национальн ость	ГБ	p	ПИКС	p	СН	p	НРС	p
Метопролол								
Якуты (саха)	n=26 (76,47%)	0,8 2	n=12 (35,29%)	0,2 7	n=21 (61,76%)	0,5 4	n=18 (52,94%)	0,80
Этнические русские	n=33 (78,57%)		n=10 (23,81%)		n=23 (54,76%)		n=20 (50%)	
Бисопролол								
Якуты (саха)	n=16 (84,21)	0,6	n=3 (15,79)	0,9 8	n=13 (68,42%)	0,4 3	n=5 (26.32%)	0,47
Этнические русские	n=10 (76,92)		n=2 (15,38)		n=6 (46,15%)		n=5 (38.46%)	

2.2. Характеристика пациентов, включенных для изучения 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)

2.2.1. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих статины

В группу исследования вошли 76 этнических якутов (саха) в возрасте $62,1 \pm 11,9$, принимающих статины — 39 (51,32%) мужчин и 37 (48,68%) женщин; этнические русские пациенты ($n=1071$) — 548 (51,17%) мужчин и 523 (48,83%) женщины в возрасте $57,9 \pm 11,1$ лет с гиперлипидемией. По полу и возрасту этнические группы были сопоставимы. Всех пациентов генотипировали по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (c.521T>C, rs4149056).

Критерии включения в исследование:

- Гиперлипидемия IIА и IIб типа по Фредриксону;
- Планирование терапии статинами.

2.2.2. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих

клопидогрел

С целью изучения вариабельности фармакологического ответа на клопидогрел, обусловленной генетическими полиморфизмами ферментов биотрансформации на уровне цитохрома P450, было обследовано 411 пациентов: 268 (65,2%) якутов (саха) среднего возраста $63,1 \pm 13,2$ лет – 153 (57,09%) мужчин и 115 (42,91%) женщин; 143 (34,8%) этнических русских среднего возраста $62,4 \pm 13,7$ – 84 (58,70%) мужчины и 59 (41,30%) женщин с диагнозом острый коронарный синдром, получающих или планирующих терапию клопидогрелом 75 мг.

Критерии включения для клинической части исследования:

- Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST;
- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST;
- Прием клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в

составе двойной антиагрегантной терапии.

Критерии исключения для клинической части исследования:

- Повышенная чувствительность к клопидогрелу или вспомогательным компонентам препарата;
- Тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- Геморрагический синдром.

2.2.3. Характеристика пациентов, планирующих или принимающих

дабигатран

В исследование было включено 289 пациентов якутской национальности, средний возраст — $61,86 \pm 14,7$, 142 (49,13%) мужчины и 147 (50,87%) женщин; 133 этнических русских пациента, средний возраст — $60,86 \pm 16,7$, 59 (44,36%) мужчин и 74 (55,64%) женщин с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедических операций, принимавших дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Критерии включения для клинической части исследования:

- Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, эндопротезированием крупных суставов.

Критерии исключения для клинической части исследования

- Гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; Тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин);
- Активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- Одновременное назначение кетоконазола для системного применения;
- Нарушения функции печени и заболевания печени;
- Возраст до 18 лет.

Критерии включения для популяционной части исследования:

- Самоидентификация субъекта, как представителя одной из коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) во втором поколении;
- Самоидентификация субъекта, как представителя этнической группы этнических русских во втором поколении;
- Информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Критерии исключения для популяционной части исследования:

- Рождение в межнациональных браках.

2.2.4. Анкетирование врачей и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Проведено проспективное анкетирование врачей для оценки особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по следующим параметрам: востребованность, приверженность, отношение врачей.

В анкетировании приняли участие 42 респондента, в т.ч. 34 женщины, 8 мужчин. Все респонденты работали врачами - терапевтами или имели повышение квалификации по терапии

Первую группу составили 23 врача (все женщины), которые работали в медицинских организациях, где имелось фармакогенетическое тестирование, вторую группу составили 19 врачей (8 мужчин и 11 женщин) из медицинских организаций, где отсутствовало фармакогенетическое тестирование.

Для определения информированности пациентов было проведено анкетирование 36 больных. Была составлена анкета, включающая три блока вопросов: возраст, информация о пользе фармакогенетического тестирования и удовлетворенность качеством оказания медицинской помощи. По возрасту пациенты были распределены на 4 группы: младше 25 лет, 25–45 лет, 45–60 лет, лица старше 60 лет. Вторым блоком был представлен вопрос «Полезно ли было для Вас фармакогенетическое тестирование или нет?». Третий блок содержал вопросы

о качестве оказания медицинской помощи. На вопросы второго и третьего блоков респонденты имели возможность выбрать несколько вариантов ответов.

2.3. Методика определения полиморфизмов

2.3.1. Определение полиморфизма *rs1799853* гена *CYP2C9*2*, *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2*

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную перед назначением препарата в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров *rs1799853* гена *CYP2C9*2*, *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2* выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов:

1. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови;
2. Проведение аллель-специфичной ПЦР;
3. Анализ и интерпретация результатов.

Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «Экстракт – ДНК - 50» (ЗАО «Синтол» Россия).

Праймеры для ПЦР производства ЗАО «Синтол», Россия, серия гентест *CYP2C19* (Россия):

- *rs17998536*
- *GAAGAGGAGCATTGAGGAC[CA]GTGTTCAAGAGGAAGCCCG;*
- *rs1057910-*
TGCACGAGGTCCAGAGATAC[A/C]TTGACCTTCTCCCCACCAGC;
- *rs9923231-*
TAGGCGTGAGCCACCGCACCC[C/T]GGCCAATGGTTGTTTTTCAG.

Использованное оборудование и расходные материалы:

1. Амплификатор для ПЦР-РВ;
2. Встряхиватель для пробирок (VORTEX);

3. Автоматические дозаторы на 5,10 и 100 мкл;
4. Микропробирки на 1,5 мл;
5. Микропробирки для амплификации объемом 0,2 мкл;
6. Наконечники для дозаторов с гидрофобным фильтром к микропипеткам.

Подготовка и проведение реакции ПЦР.

Реактивы для амплификации ДНК:

- 5X ПЦР-смесь: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости;
- 5X *CYP2C9* *2: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая;
- 5X *CYP2C9* *3: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая;
- 5X *VKORC1* *2: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая.

КО-1 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости.

КО-2 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости.

КО-3 ГЕТерозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости.

Принцип метода основан на полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Сигнал флуоресценции детектируется в каналах FAM и HEX. Амплификация целевого фрагмента ДНК с участием специфических праймеров проходит вне зависимости от аллельного варианта («5X ПЦР-смесь»; «5X *CYP2C9**2»; «5X *CYP2C9**3»; 5X *VKORC1**2). Определение аллельного варианта основано на использовании конкурентных аллель-специфичных разрушаемых зондов, меченных флуорофором на 5'-конце и гасителем флуоресценции на 3'-конце. Благодаря 5'-3'-экзонуклеазной активности Таq-полимеразы зонд разрушается и происходит разгорание флуоресцентного сигнала в результате пространственного разделения флуорофора и гасителя. При этом разрушение зонда комплементарного ДНК с «аллелем 1» приводит к флуоресцентному сигналу в канале FAM, разрушение зонда комплементарного ДНК с «аллелем 2» — к флуоресцентному сигналу в канале HEX, если ДНК содержит оба аллеля, сигнал флуоресценции детектируется в двух каналах одновременно.

Для контроля качества результатов используются реакции термистора (NTC) и реакции с контрольными образцами («КО-1 ГОМозигота», «КО-2 ГОМозигота»,

«КО-3 ГЕТерозигота»). Расчет необходимого объема реагентов для реакции амплификации представлен в таблице (таблица 6). Реактивы для амплификации ДНК смешивались в нужном объеме непосредственно перед проведением исследования.

Программа амплификации для всех полиморфизмов представлена в таблице 6. Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs1799853* гена *CYP2C9*2*, *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2* использовались набор ЗАО «Синтол», Россия и ГенТест *CYP2C9*, *VKORC1*. В данном наборе использовалось два аллель-специфичных зонда, которые позволили отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции для каждого гена. Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма. Такие зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции, так как проводится их тщательный подбор с использованием специальных алгоритмов, путем введения модификаций в последовательность и контролем реальной разрешающей способности.

Таблица 6 – Набор реагентов для определения полиморфизма *rs1799853* гена *CYP2C9*2*, *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2*

Компонент	Объем(мл)
5X ПЦР-смесь	1,8
5 X <i>CYP2C9*2</i>	0,55
5 X <i>CYP2C9*3</i>	0,55
5X <i>VKORC1*2</i>	0,55
КО-1 ГОМозигота	0,6
КО-2 ГОМозигота	0,6
КО-3 ГЕТерозигота	0,6

Анализ и интерпретация результатов. Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs1799853* гена *CYP2C9*2* , *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2* исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключений для каждого гена: для

гена *CYP2C9*2* нормальная гомозигота с генотипом *C/C* (*1/*1), гетерозигота с генотипом *C/T* (*1/*2 соответственно), мутантная гомозигота с генотипом *T/T* (*2/*2 соответственно). Для гена *CYP2C9*3* нормальная гомозигота с генотипом *A/A* (*1/*1), гетерозигота с генотипом *A/C* (*1/*3 соответственно), мутантная гомозигота с генотипом *C/C* (*3/*3 соответственно). Для *VKORC1* нормальная гомозигота с генотипом *G/G*, гетерозигота с генотипом *A/G*, мутантная гомозигота с генотипом *A/A*. Результаты показаны в таблице 7.

Таблица 7 – Интерпретация результатов по полиморфизмам *rs1799853* гена *CYP2C9*2*, *rs1057910* гена *CYP2C9*3* и *rs9923231* гена *VKORC1*2*

Канал флюоресценции	Контрольный образец	5X <i>CYP2C9</i> *2	5X <i>CYP2C9</i> *3	<i>VKORC1</i> *2
FAM	КО-1 Гомозигота	<i>GG</i>	<i>AA</i>	<i>GG</i>
HEX	КО-2 Гомозигота	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
FAM и HEX	КО-3 Гетерозигота	<i>GA</i>	<i>GA</i>	<i>GA</i>

2.3.2. Методика определения полиморфизма *rs4244285*2*, *rs4986893*3* гена

CYP2C19

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 3–5 сутки ОКС в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена *CYP2C19* выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов:

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови;

Проведение аллель-специфичной ПЦР;

Анализ и интерпретация результатов.

Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол» Россия).

Праймеры для ПЦР производства серия гентест *CYP2C19* (Россия) указаны в таблице 8.

Последовательность праймеров:

-rs4244285-TTCCCACTATCATTGATTATTTCCC[G/A]GGAACCCAT

AACAAATTACTTAAAA GG GA AA

-rs4986893-ACATCAGGATTGTAAGCACCCCCTG[G/A]ATCCAGGT

AAGGCCAAGTTTTTTTGC GG GA AA

Таблица 8 – Расчет необходимого объема реагентов для реакции амплификации

Общая реакционная смесь	
Вода для ПЦР	10
5X ПЦР-смесь	5
5X Реагент	5
Добавляются в каждую пробирку отдельно	
Исследуемый образец ДНК	
КО-1 ГОМозигота	5
КО-2 ГОМозигота	5
КО-3 ГЕТерозигота	5
Вода, использовавшаяся для приготовления общей реакционной смеси (контрольный образец без матрицы)	5

Подготовка проб к амплификации:

1. Перед выполнением протокола оценивали концентрацию ДНК. При необходимости подготовить аликвоты ДНК, удовлетворяющие требованиям: концентрация ДНК от 0.2 до 25 нг/мкл.;

4. В зоне № 2 разморозили при комнатной температуре «5X ПЦР-смесь» и необходимые для постановки 5X Реагенты (одновременно все три или только некоторые из них в зависимости от формата постановки);

5. Содержимое пробирок тщательно перемешали четырехкратным переворачиванием, затем встряхиванием.

Подготовка и проведение реакции ПЦР. Реактивы для амплификации ДНК (5X ПЦР-смесь: 5X CYP2C19*2: жидкость 5X CYP2C19 *3: жидкость 5X CYP2C19 *17: жидкость КО-1 Гомозигота. КО-3 Гетерозигота).

Принцип метода основан на полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Сигнал флуоресценции детектируется в

каналах FAM и HEX. Амплификация целевого фрагмента ДНК с участием специфических праймеров проходит вне зависимости от аллельного варианта («5X ПЦР-смесь»; «5X *CYP2C19* *2»; «5X *CYP2C19* *3»). Определение аллельного варианта основано на использовании конкурентных аллель-специфичных разрушаемых зондов, меченных флуорофором на 5'-конце и гасителем флуоресценции на 3'-конце. Благодаря 5'-3'-экзонуклеазной активности Taq-полимеразы зонд разрушается и происходит разгорание флуоресцентного сигнала в результате пространственного разделения флуорофора и гасителя. При этом, разрушение зонда комплементарного ДНК с «аллелем 1» приводит к флуоресцентному сигналу в канале FAM, разрушение зонда комплементарного ДНК с «аллелем 2» – к флуоресцентному сигналу в канале HEX, если ДНК содержит оба аллеля, сигнал флуоресценции детектируется в двух каналах одновременно.

Для контроля качества результатов используются реакции NTC и реакции с контрольными образцами.

Контрольные реакции: с контрольными образцами «КО-1 ГОМозигота», «КО-2 ГОМозигота», «КО-3 ГЕТерозигота» и контрольным образцом без матрицы (NTC).

Подготовка проб к амплификации:

Приготовили общую реакционную смесь;

1. Тщательно перемешать общую реакционную смесь встряхиванием на вортексе и сбросить капли со стенок пробирок в микроцентрифуге в течение 5 секунд;

2. Перенесли пробирку с общей реакционной смесью в зону № 3;

3. Внесли по 20 мкл общей реакционной смеси в пробирки для ПЦР;

4. В зоне № 3 подготовили контрольные и исследуемые образцы ДНК (или аликвоты ДНК). После размораживания контрольные и исследуемые образцы ДНК прогреть при 50 °С в течение 2 минут, перемешать встряхиванием на вортексе, сбросить капли в микроцентрифуге в течение 5 секунд;

5. Добавили по 5 мкл воды, использовавшейся для приготовления общей

реакционной смеси, в пробирки для ПЦР, соответствующие образцам NTC;

6. Добавили по 5 мкл ДНК исследуемых образцов в соответствующие пробирки для ПЦР;

7. Добавили по 5 мкл контрольных образцов «КО-1 ГОМозигота», «КО-2 ГОМозигота», «КО-3 ГЕТерозигота» в соответствующие пробирки для ПЦР;

8. Закрыли крышки пробирок для ПЦР; сбросить капли центрифугированием в микроцентрифуге в течение 10 секунд;

9. Установили пробирки для ПЦР в блок амплификатора;

11. Запустили программное обеспечение амплификатора (таблица 9);

12. Открыли созданный ранее шаблон или ввести параметры:

- программа амплификации;
- создали разметку плашки в соответствии с установленными пробирками в блок амплификатора;
- выбрали каналы детекции FAM и HEX;
- запустили программу амплификации (таблица 9).

Таблица 9 – Программа амплификации

Этап	Температура, °C	Продолжительность	Считывание флуоресценции
Инкубация	95	3 мин.	–
50 циклов	95	10 сек.	–
	60	30 сек.	FAM. HEX

Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs4244285 (G681A, *2)* гена *CYP2C19* и полиморфизма *rs4986893 (G636A, *3)* гена *CYP2C19* использовались набор (таблицы 10) (ЗАО "Синтол", Россия) и ГенТест *CYP2C19*. В данном наборе использовалось два аллель -специфичных зонда, которые позволили отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции. Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма. Такие зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции, так как

проводится их тщательный подбор с использованием специальных алгоритмов, путем введения модификаций в последовательность и контролем реальной разрешающей способности.

Набор реагентов для определения полиморфизма *G681A* (*rs4244285*, *2) и *G636A* (*rs4986893*, *3) гена *CYP2C19* (таблица 10).

Таблица 10 – Форма выпуска

Компонент	Объем(мкл.)
5X ПЦР-смесь	1,8
5X <i>CYP2C19</i> *2	0,55
5X <i>CYP2C19</i> *3	0,55
КО-1 ГОМозигота	0,6
КО-2 ГОМозигота	0,6
КО-3 ГЕТерозигота	0,6

Анализ и интерпретация результатов представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Анализ и интерпретация результатов

Канал флуоресценции	Контрольный образец	5X <i>CYP2C19</i> *2	5X <i>CYP2C19</i> *3
FAM	КО-1 ГОМозигота	<i>GG</i>	<i>GG</i>
HEX	КО-2 ГОМозигота	<i>AA</i>	<i>AA</i>
FAM и HEX	КО-3 ГЕТерозигота	<i>GA</i>	<i>GA</i>

Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма *G681A*, *2 (*rs4244285*) и *G636A* (*rs4986893*, *3) гена *CYP2C19*, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота с генотипом G/G (*1/*1), гетерозигота с генотипом G/A (*1/*2 или *1/*3 соответственно), мутантная гомозигота с генотипом A/A (*2/*2 или *3/*3 соответственно).

2.3.3. Определение полиморфизма *rs4149056* гена *SLCO1B1*

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную перед назначением препарата в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена *SLCO1B1* выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в

реальном времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов:

1. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови;
2. Проведение аллель-специфичной ПЦР;
3. Анализ и интерпретация результатов.
4. Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «Экстракт – ДНК - 10» (ЗАО «Синтол» Россия).

Праймеры для ПЦР производства ЗАО «Синтол», Россия серия гентест *SLCO1B1*(Россия).

Последовательность праймеров *SLCO1B1*: *rs4149056 SLCO1B1*
CTCATACA TGTGGATATATG[C/T]GTTTCATGGGTAATATGCTTC.

Подготовка и проведение реакции ПЦР. Реактивы для амплификации ДНК
 5X ПЦР-смесь: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. 5X *SLCO1B1*: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая. КО-1 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. КО-2 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. КО-3 ГЕТерозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости.

Подготовка проб к амплификации:

1. Разморозка компонентов, перемешивание и центрифугирование.
2. Приготовление смеси компонентов, добавление их в порядке, указанном в таблице, перемешивание и центрифугирование.
3. Маркировка пробирок в соответствии с протоколом исследования.
4. Внесение в ПЦР пробирки по 20 мкл смеси компонентов.
5. Добавление в каждую ПЦР пробирку по 5 мкл контрольных и исследуемых образцов в соответствии с маркировкой.
6. Кратковременно центрифугирование.
7. Постановка пробирок в прибор в соответствии с протоколом исследования.

8. Программа амплификации для всех полиморфизмов.

Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs4149056* гена *SLCO1B1* использовались набор (таблица 12) (ЗАО "Синтол", Россия) и ГенТест *rs4149056* гена *SLCO1B1*.

В данном наборе использовалось два аллель-специфичных зонда, которые позволили отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции для каждого гена. Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определять присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма. Такие зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции, так как проводится их тщательный подбор с использованием специальных алгоритмов, путем введения модификаций в последовательность и контролем реальной разрешающей способности.

Таблица 12 – Набор реагентов для определения полиморфизма *rs4149056* гена *SLCO1B1*

Компонент	Объем, мл.
5X ПЦР-смесь	1,8
SLCO1B1	0,55
КО-1 ГОМозигота	0,6
КО-2 ГОМозигота	0,6
КО-3 ГЕТерозигота	0,6

Анализ и интерпретация результатов представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Анализ и интерпретация результатов

Канал флуоресценции	Контрольный образец	<i>SLCO1B1</i> *5
FAM	КО-1 ГОМозигота	<i>TT</i>
HEX	КО-2 ГОМозигота	<i>CC</i>
FAM и HEX	КО-3 ГЕТерозигота	<i>EC</i>

Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs4149056* гена *SLCO1B1*, исходя из расположения кривых на

графике, позволяют дать три типа заключений для гена *rs4149056* гена *SLCO1B1*: нормальная гомозигота с генотипом *T/T*, гетерозигота с генотипом *T/C*, мутантная гомозигота с генотипом *C/C*.

2.3.4. Определение полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную перед назначением препарата в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена *CES1* выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов:

1. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови;
2. Проведение аллель-специфичной ПЦР;
3. Анализ и интерпретация результатов.
4. Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «Экстракт – ДНК - 50» (ООО «НОМОТЕК» Россия).

Праймеры для ПЦР производства ООО «Номотек», Россия серия гентест *CES1* (Россия).

Последовательность праймеров: *rs4244285 GAGAAGCTGCATCGCTCACC [A/C]IGGGGCTGGTGGTCACTTT*

Подготовка к проведению реакции ПЦР. Реактивы для амплификации ДНК: ПЦР-смесь: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. *CYP2C19* *2: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая. *CYP2C19* *3: Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая. Жидкость прозрачная бледно-розовая, не вязкая. КО-1 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. КО-2 ГОМозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной

вязкости. Допускается вспенивание при встряхивании. КО-3 ГЕТерозигота: Жидкость прозрачная бесцветная умеренной вязкости (таблица 14).

Таблица 14 – Расчет необходимого объема реагентов для реакции амплификации

Компонент	Объем(мл)
5X ПЦР-смесь	0,6
5X CES1	0,55
КО-1 ГОМозигота	0,6
КО-2 ГОМозигота	0,6
КО-3 ГЕТерозигота	0,6

Подготовка проб к амплификации:

1. Разморозка компонентов, перемешивание и центрифугирование;
2. Приготовление смеси компонентов, добавляя их в порядке, указанном в таблице 14, перемешивание и центрифугирование;
3. Маркировка пробирок в соответствии с протоколом исследования;
4. Внесение в ПЦР пробирки по 20 мкл смеси компонентов;
5. Добавление в каждую ПЦР пробирку по 5 мкл контрольных и исследуемых образцов в соответствии с маркировкой;
6. Кратковременно центрифугирование;
7. Постановка пробирок в прибор в соответствии с протоколом исследования.

Программа амплификации для всех полиморфизмов.

Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* использовались набор (ООО "Номотек", Россия) и ГенТест *rs2244613* гена *CES1*.

В данном наборе использовалось два аллель-специфичных зонда, которые позволили отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции для каждого гена. Анализ и интерпретация результатов представлены в таблице 15. Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма. Такие зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции, так как проводился их

тщательный подбор с использованием специальных алгоритмов, путем введения модификаций в последовательность и контролем реальной разрешающей способности.

Таблица 15 – Анализ и интерпретация результатов

Канал флюоресценции	Контрольный образец	<i>CES1</i>
FAM	КО-1 ГОМозигота	<i>GG</i>
HEX	КО-2 ГОМозигота	<i>TT</i>
FAM и HEX	КО-3 ГЕТерозигота	<i>GT</i>

Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма представлены на рисунках 12, 13. Как следует из представленных данных по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать два типа заключений для гена *rs2244613* гена *CES1* - гетерозигота с генотипом *G/T*, мутантная гомозигота с генотипом *T/T*.

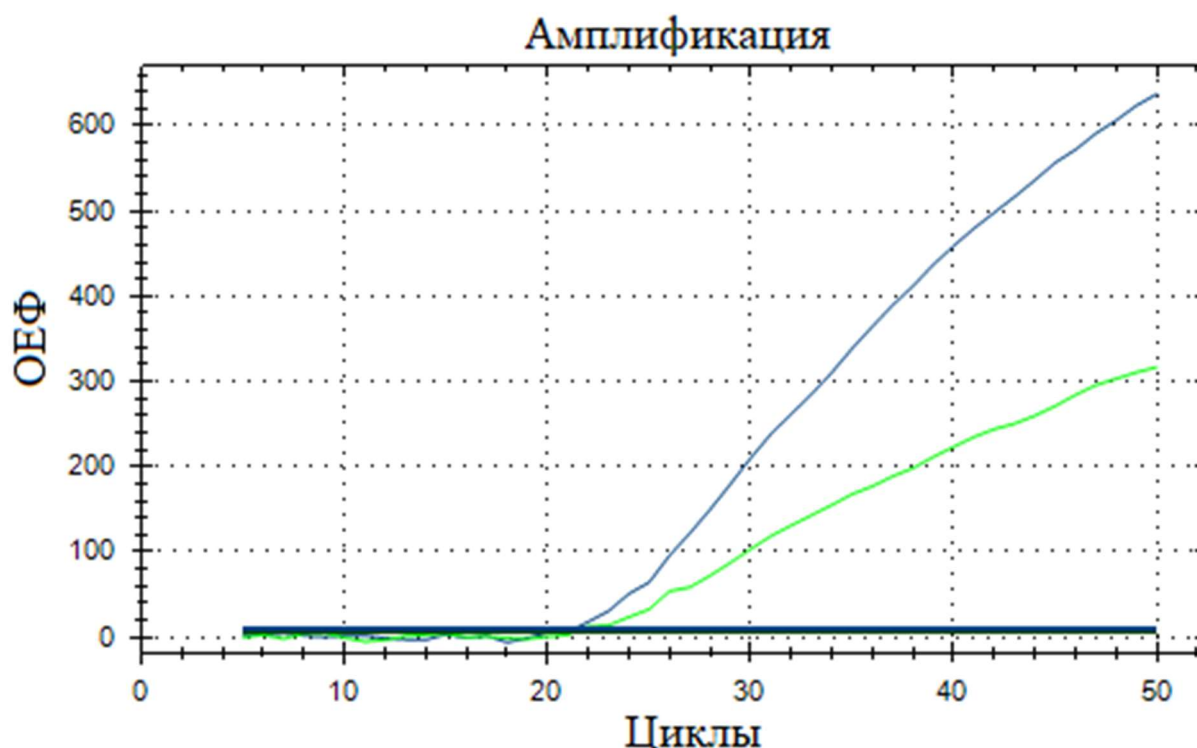
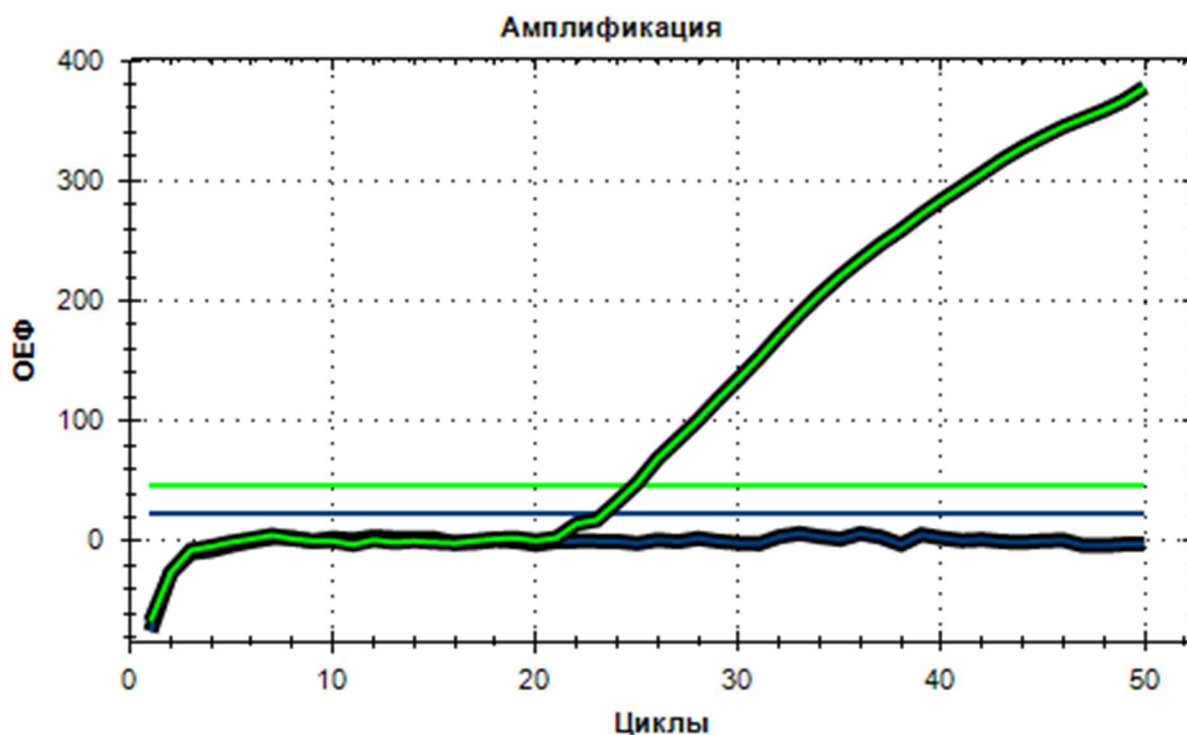


Рисунок 12 – *CES1* гетерозигота *G/T*

Рисунок 13 – *CESI* мутация *T/T*

2.3.5. Определение полиморфизма гена *CYP2D6* (*G1846A*, *rs3892097* и *C100T*, *rs1065852*)

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществлялось с помощью набора лабораторных реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Частоты полиморфизмов гена *CYP2D6* (*G1846A*, *rs3892097* и *C100T*, *rs1065852*) были определены методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием коммерческих наборов реагентов (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Генотипирование проводили с помощью амплификатора Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл.:

1. 100-200 нг раствора ДНК;
2. 300 нмоль прямого праймера:
 - а. 3'-CGGGAGACCAGGGGGGAGCATAGG-5' для *G1846A*;
 - б. 5'-TCAACACAGCAGGTTCA-3' для *C100T*.
3. 300 нмоль обратного праймера:

а. 3'-GACCGTTGGGGCGAAAGGGGGGT-5' для G1846A;

б. 5' CTGTGGTTTCACCCACC-3' для C100T.

4. 200 мкмоль dNTPs, амплификационный буфер (650 mM трис-HCl (pH 8,5 при 25 ° C, 240 mM (NH₄)₂SO₄, 0,5 % Tween 20, 35 mM MgCl₂);

5. Термостабильная Taq-полимераза – 0,5 ед. акт./реакцию.

Амплификация проходила при следующих условиях: начальная денатурация при 95°C в течение 3 минут, затем 40 циклов, включающих денатурацию при 95°C в течение 15 секунд, отжиг праймеров с последующей элонгацией при 63°C в течение 40 секунд. Каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 12. Средние показатели представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение. В зависимости от используемого метода, а также вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения для описания количественных данных вычисляли медиану с квартилями. Для сравнения медиан изученных показателей применялся парный критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп исследования использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса. Качественные признаки представлены в виде частотных таблиц, содержащих абсолютное значение и относительную долю признаков (%). Для установления различий категориальных показателей, проверки соблюдения равновесия Харди–Вайнберга был применен критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 . Для оценки результатов социологического исследования проводился расчет 95% доверительного интервала (ДИ) методом Фишера.

Малые дозы бисопролола ($\leq 2,5$ мг/сут.) получали 13 пациентов, большие дозы ($> 2,5$ мг/сут.) — 19 пациентов.

Увеличение МНО > 3 при неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов, принимающих варфарин отмечалось статистически значимо чаще у пациентов саха — 28,57% (n=24), чем у этнических русских — 11,58% (n=11) ($p=0,004$) (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов якутской национальности и этнических русских в зависимости от развития эпизодов гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Национальность	Количество пациентов	
	МНО > 3 не отмечались	МНО > 3 отмечались
Якуты (саха)	60	24
	71,43%	28,57%
Этнические русские	84	11
	88,42%	11,58%
$\chi^2=8,18$; $p=0,004$		

Эпизоды увеличения МНО у якутов (саха) статистически незначимо были выше при генотипах *CYP2C9* *1/*2 n=3(42,86%) ($p=0,68$) (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение пациентов якутов (саха) по генотипам *CYP2C9* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип	Количество пациентов (n)	
	Эпизоды МНО > 3 не отмечались	Эпизоды МНО > 3 отмечались
<i>CYP2C9</i> *1/*1	51	19
	72,86%	27,14%
<i>CYP2C9</i> *1/*2	4	3
	57,14%	42,86%
<i>CYP2C9</i> *1/*3	5	2
	71,43%	28,57%
$\chi^2=0,77$; $p=0,68$		

Группы с медленными метаболиторами *CYP2C9* *1/*2, *CYP2C9* *1/*3 были объединены. В результате, у пациентов – медленных метаболиторов

повышенные эпизоды МНО встречались статистически незначимо чаще $n=5$ (35,71%) vs $n=19$ (27,14%, $p=0,5$). (таблица 20).

Таблица 20 – Распределение пациентов якутов (саха) по медленным и «диким» генотипам *CYP2C9* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип <i>CYP2C9</i>	Количество пациентов (n)	
	Эпизоды МНО>3 не отмечались	Эпизоды МНО>3 отмечались
<i>CYP2C9</i> *1/*1	51	19
	72,86%	27,14%
<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3	9	5
	64,29%	35,71%
$\chi^2=0,42$; $p=0,52$		

По *VKORC1* эпизоды увеличения МНО>3, у якутов (саха) несущих аллели *AA* – $n=13$ (26,00%) по сравнению с пациентами, несущими аллели *GA* – $n=9$ (30,00%) и *GG* – $n=2$ (50%) также обнаружили статистически незначимые различия ($p=0,58$). (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов якутской национальности по генотипам *VKORC1* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип <i>VKORC1</i>	Количество пациентов, чел	
	МНО>3 не отмечались	МНО>3 отмечались
<i>GA</i>	21	9
	70,00%	30,00%
<i>GG</i>	2	2
	50,00%	50,00%
<i>AA</i>	37	13
	74,00%	26,00%
$\chi^2=1,09$; $p=0,58$		

При объединении малочисленных генотипов *VKORC1* различий увеличения МНО>3 у якутов по генотипам не отмечалось ($p=0,53$) (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение пациентов якутской национальности при объединенных малочисленных генотипах *VKORC1* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип <i>VKORC1</i>	Количество пациентов, чел	
	МНО>3 не отмечались	МНО>3 отмечались
<i>AA</i>	37	13
	74%	26%
<i>GA+GG</i>	23	11
	67,65%	32,35%
$\chi^2=0,40$; $p=0,53$		

У этнических русских увеличение МНО>3 статистически незначимо отмечалось в группах пациентов, имеющих медленные генотипы *CYP2C9* и *VKORC1*.

В таблице 23 показано, что у этнических русских при генотипе *CYP2C9* *1/*2 в 19,05 % статистически незначимо отмечалось увеличение МНО >3 ($p=0,44$).

Таблица 23 – Распределение этнических русских пациентов по генотипам *CYP2C9* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип	Количество пациентов, чел	
	МНО>3 не отмечались	МНО>3 отмечались
<i>CYP2C9</i> *1/*1	65	7
	90,28%	9,72%
<i>CYP2C9</i> *1/*2	17	4
	80,95%	19,05%
<i>CYP2C9</i> *1/*3	2	0
$\chi^2=1,65$; $p=0,44$		

У медленных метаболизаторов по *CYP2C9* этнических русских (таблица 24) повышение МНО>3 отмечалось статистически незначимо больше, чем у носителей диких аллелей $n=4$ (17,39%) vs $n=7$ (9,72%) ($p=0,31$).

Таблица 24 – Распределение этнических русских пациентов по медленным и «диким» генотипам *CYP2C9* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип	Количество пациентов (n)	
	Эпизоды МНО>3 не отмечались	Эпизоды МНО>3 отмечались
<i>CYP2C9</i> *1/*1	65	7
	90,28%	9,72%
<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3	19	4
	82,61%	17,39%
$\chi^2=1,00$; $p=0,31$		

По *VKORC1* эпизоды увеличения МНО>3 у этнических русских, несущих аллель *AA* – $n=3$ (23,08%) по сравнению с пациентами, несущими аллели *GA* – $n=6$ (12,00%) и *GG* – $n=2$ (6,25%) также обнаружили статистически незначимые различия ($p=0,28$) (таблица 25).

Таблица 25 – Распределение этнических русских пациентов по генотипам *VKORC1* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

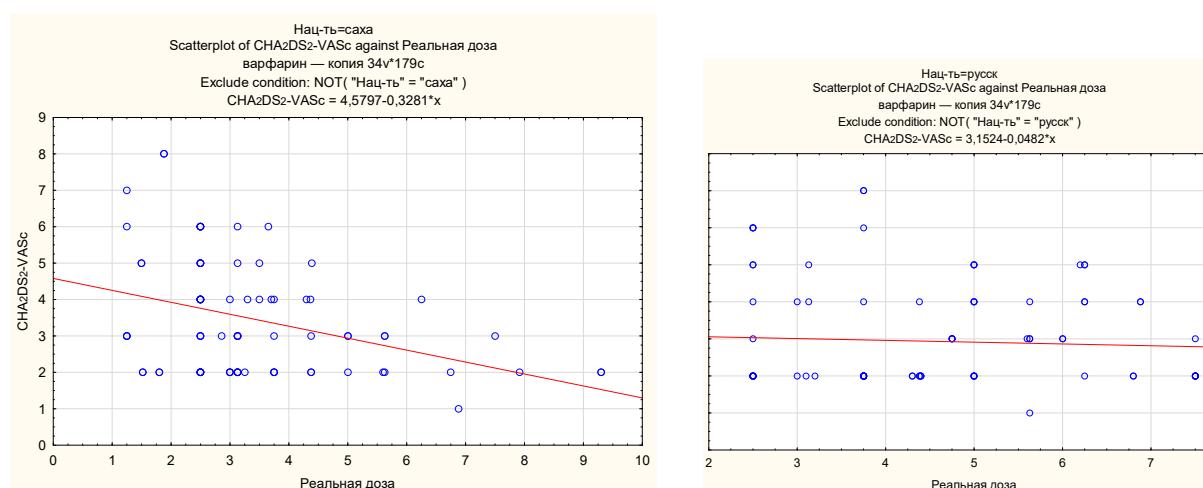
Генотип <i>VKORC1</i>	Количество пациентов, чел	
	МНО>3 не отмечались	МНО>3 отмечались
<i>GA</i>	44	6
	88,00%	12,00%
<i>GG</i>	30	2
	93,75%	6,25%
<i>AA</i>	10	3
	76,92%	23,08%
$\chi^2=2,57$; $p=0,28$		

По *VKORC1* эпизоды увеличения МНО>3 у этнических русских, несущих аллели *AA* – $n=3$ (23,08%) по сравнению с пациентами, несущими аллели *GA* + *GG* $n=8$ (9,76%) также обнаружили статистически незначимые различия ($p=0,16$) (таблица 26).

Таблица 26 – Распределение этнических русских пациентов по медленным и «диким» генотипам *VKORC1* в зависимости от развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО более 3) при применении варфарина

Генотип <i>VKORC1</i>	Количество пациентов, чел	
	МНО>3 не отмечались	МНО>3 отмечались
<i>AA</i>	10	3
	76,92%	23,08%
<i>GA+GG</i>	74	8
	90,24%	9,76%
$\chi^2=1,95$; $p=0,16$		

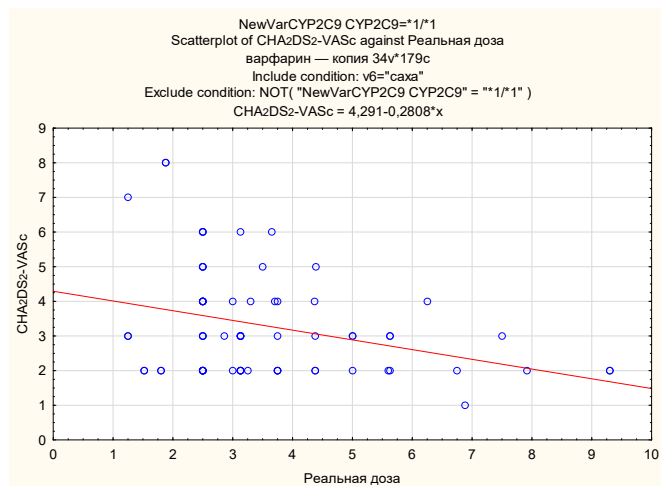
Корреляционный анализ Спирмена показал, что между дозой варфарина и шкалой CHADS₂ имеется обратная корреляция у якутов (сахы) ($r_{sp}=-0,33$; $p=0,002$) в отличие от этнических русских ($r_{sp}=-0,04$; $p=0,66$), отражено на рисунке 14.



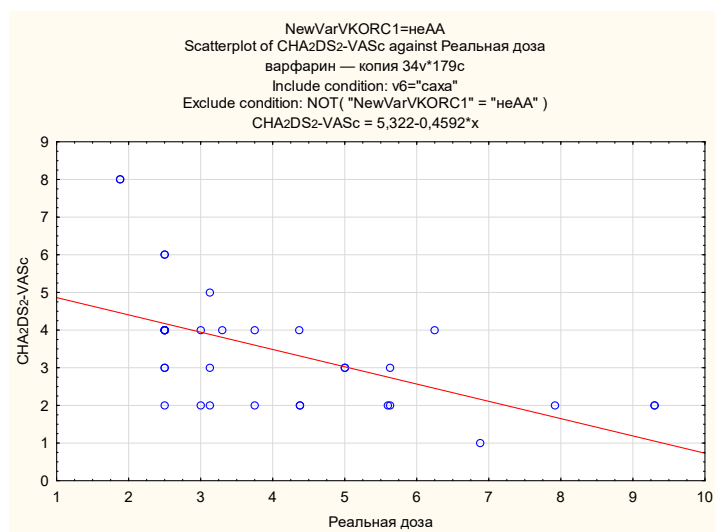
а) у якутов (сахы), б) у этнических русских

Рисунок 14 – Корреляционная взаимосвязь между дозой варфарина и шкалой CHADS₂ у якутов (сахы) и этнических русских

Корреляция между дозой, шкалой CHA₂DS₂-VAS и генотипами *CYP2C9*, *VKORC-G3673A* выявлена у якутов (сахы) - носителей генотипов *CYP2C9 1/1* ($r_{sp}=-0,26$; $p=0,03$) и *VKORC-G3673A(GA/GG)* ($r_{sp}=-0,65$; $p=0,000038$). Данная корреляционная взаимосвязь показана на рисунке 15.



а)



б)

а) в генотипах *CYP2C9* 1/1, б) *VKORC*-G3673A(GA/GG)

Рисунок 15 – Корреляционная взаимосвязь между дозой варфарина и шкалой CHADS₂ у якутов (саха) и принимающих варфарин в генотипах в генотипах *CYP2C9* 1/1, *VKORC*-G3673A(GA/GG)

В исследовании была проведена оценка риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по шкале CHA₂DS₂-VASc, где максимальное количество баллов равно 8 (таблица 27). У якутов (саха) 1 пациенту мужского пола с 1 баллом (1,2%), 2 баллами- 30 пациентам (35,7%), 3 баллами – 18 пациентам (21,4%), 4 баллами 15 пациентам (17,9%), 5 баллами 9 пациентам (10,7%), 6 баллами 8 пациентам (9,5%), 7 баллами 1 пациенту (1,19%), 8 баллами 2 пациентам (2,38%) назначена антикоагулянтная терапия

варфарином. По шкале CHA₂DS₂-VASc сопоставимость с этническими русскими показана в таблице 18 (p=0,09). Также в таблице 27 показана оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED у изучаемых этносов. Якуты (сахы) и этнические русские по риску кровотечения были сопоставимы: 0 баллов 2 (2,1%) русских пациента, 1 балл – 18 пациентов (21,4%) и 16 (16,8%), 2 балла - 22 (26,2%) и 23 (24,2%) , 3 балла - 29 (34,5%) и 41 (43,2%), 4 балла - 12 (14,3%) и 9 (9,5%), 5 баллов - 3 (3,6%) и 4 (4,2%) (p=0,53).

Таблица 27 – Сопоставимость по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED у якутов (сахы) и этнических русских, принимающих варфарин

Количество баллов	Якуты (сахы) n=84	Этнические русские n=95	χ^2	P
CHA ₂ DS ₂ -VASc				
1 балл	1 (1,2%)	1 (1,1%)	12,2	0,09
2 балла	30 (35,7%)	55 (57,9%)		
3 балла	18 (21,4%)	11 (11,6%)		
4 балла	15 (17,9%)	13 (13,7%)		
5 баллов	9 (10,7%)	9 (9,5%)		
6 баллов	8 (9,5%)	4 (4,2%)		
7 баллов	1 (1,19%)	2 (2,1%)		
8 баллов	2 (2,38%)	—		
HAS-BLED				
0 баллов	—	2 (2,1%)	4,1	0,53
1 балл	18 (21,4%)	16 (16,8%)		
2 балла	22 (26,2%)	23 (24,2%)		
3 балла	29 (34,5%)	41 (43,2%)		
4 балла	12 (14,3%)	9 (9,5%)		
5 баллов	3 (3,6%)	4 (4,2%)		

При приеме варфарина геморрагические осложнения близко к статистической значимости встречались на 9,92% чаще у якутов (сахы), по сравнению с этническими русскими (p=0,05). Они включали 14 случаев (16,67%) малых геморрагических осложнений, таких как 1 эпизод кровотечения после экстракции зуба и 13 – носовых кровотечений. У этнических русских отмечались малые геморрагические осложнения, такие как носовые кровотечения – 7 случаев (7,37%) (таблица 28).

Таблица 28 – Соотношение геморрагических осложнений у якутов (саха) и этнических русских

Национальность	Кровотечения нет	Кровотечение есть	χ^2	P
Якуты (саха)	n=70 (83,33%)	n=14 (16,67%)	3,72	0,05
Этнические русские	n=88 (92,63%)	n=7 (7,37%)		

По данным ряда авторов частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих лечебные дозы антикоагулянтов, составляет 2,8 % при приёме варфарина [10]. С развитием геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином статистически незначимо ассоциировалось наличие генотипа *CYP2C9* *1/*3 у якутов (саха) – 2 случая (28,57%), $p=0,67$; также *VKORC1*(AA) – 9 случаев (18%) и *VKORC1*(GA) – 5 случаев (16,67%), $p=0,65$ (таблица 29).

Таблица 29 – Зависимость кровотечения у якутов (саха) от полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*

Полиморфизм	Кровотечения нет	Кровотечение есть	p
CYP2C9			
*1/*1	59 (84,29%)	11 (15,71%)	0,67
*1/*2	6 (85,71%)	1 (14,29%)	
*1/*3	5 (71,43%)	2 (28,57%)	
VKORC1			
GA	25 (63.33%)	5 (16,67%)	0,65
GG	4 (100%)	0 (0%)	
AA	41 (82,00%)	9 (18,00%)	

С развитием геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином статистически незначимо ассоциировалось наличие генотипа *CYP2C9* *1/*1 у этнических русских – 6 случаев (8,33%), $p=0,79$; также *VKORC1*(GA) – 5 случаев (10,00%), $p=0,51$ (таблица 30).

Таблица 30 – Зависимость кровотечения у этнических русских от полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*

Полиморфизм	Кровотечения нет	Кровотечение есть	p
<i>CYP2C9</i>			
*1/*1	66 (91,67%)	6 (8,33%)	0,79
*1/*2	20 (95,24%)	1 (4,76%)	
*1/*3	2 (100%)	0 (0%)	

Продолжение таблицы 30

Полиморфизм	Кровотечения нет	Кровотечение есть	p
<i>VKORC1</i>			
<i>GA</i>	45 (90,00%)	5 (10,00%)	0,51
<i>GG</i>	31 (96,88%)	1 (3,13%)	
<i>AA</i>	12 (92,31%)	1 (7,69%)	

По данным J. Yang и соавт. [145], *CYP2C9*3* является основным генетическим фактором риска развития геморрагических осложнений при применении варфарина. Пациенты иранского исследования (n=552), которые были носителями гаплотипов *CYP2C9* с одним вариантом (*1/*2 или *1/*3), также были связаны с более высоким риском кровотечений. По сравнению с контрольной группой (*1/*1) вероятность кровотечения увеличилась для носителей одного вариантного аллеля (*1/*2 или *1/*3) (скорректированный OR: 1,75, 95% CI: 1,03–2,97, P=0,039) [140]. Генотипы варианта *VKORC1* не были значимо связаны с риском кровотечений.

Статистически незначимо у 6 пациентов якутов (саха) (25%) кровотечения развилось при МНО>3 (p=0,19). У этнических русских также статистически незначимо (p=0,82) развилось кровотечение при МНО>3 у 1 пациента (9,09%) (таблица 31). Не все развивающиеся кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так 30–40% кровотечений, в т. ч. и больших, развиваются на фоне терапевтического диапазона МНО.

Таблица 31 – Кровотечения у якутов (саха) и этнических русских, принимающих варфарин в зависимости от МНО

Якуты (саха)			
МНО>3	Кровотечения нет	Кровотечение есть	р
Нет	52 (86,67%)	8 (13,33%)	0,19
Да	18 (75%)	6 (25%)	
Этнические русские			
МНО>3	Кровотечения нет	Кровотечение есть	р
Нет	78 (92,86%)	6 (7,14%)	0,82
Да	10 (90,91%)	1 (9,09%)	

3.2. Вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии (на примере терапии антагонистами витамина К и β -блокаторами) путем оценки ассоциаций носительства полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола

В группе якутов (саха) подобранная доза варфарина статистически значимо меньше у носителей генотипа *CYP2C9* *1/*3 — 1,50 (1,25–2,5) мг/сутки чем у носителей *CYP2C9* *1/*2 — 3,00(2,5–3,5) мг/сутки и носителей *CYP2C9* *1/*1 — 3,13(2,5–4,38) мг/сутки ($p=0,005$) (рисунок 16, таблица 32).

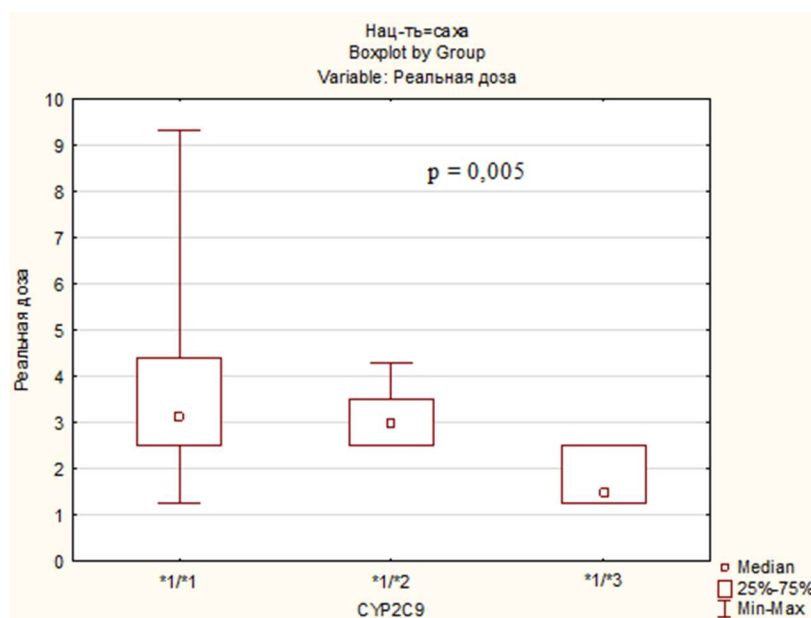


Рисунок 16 – Распределение медианы доз варфарина между генотипами *CYP2C9* у пациентов якутской национальности

В группе этнических русских подобранная доза варфарина также статистически значимо меньше у носителей генотипа *CYP2C9* *1/*3 – 2,5 (2,5-2,5) мг/сутки, чем носителей генотипа *CYP2C9* *1/*2 – 3,75 (3,2 5,0) мг/сутки и носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 4,58 (3,75-5,81) мг/сутки ($p=0,027$) (рисунок 17, таблица 32).

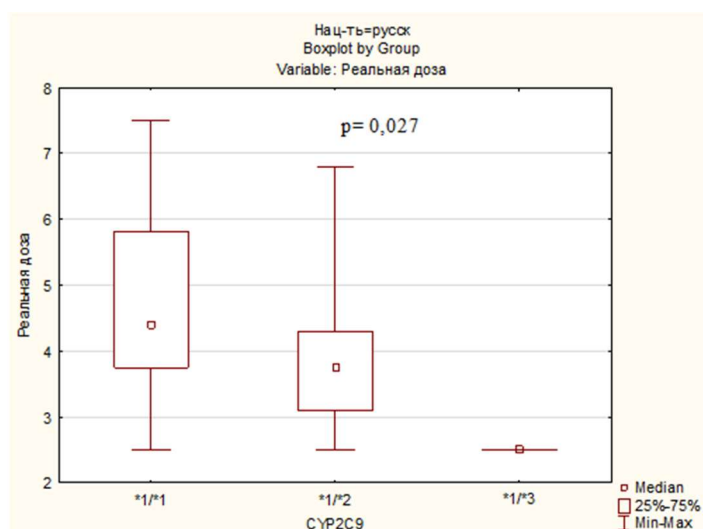


Рисунок 17 – Распределение медианы доз варфарина между генотипами у этнических русских пациентов *CYP2C9*

Таблица 32 – Распределение медианы доз варфарина между генотипами *CYP2C9* в этнических группах

Генотип	N	Медиана мг/сутки	Минимум мг/сутки	Максимум мг/сутки	Квартиль 25 мг/сутки	Квартиль 75 мг/сутки
Якуты (саха)						
<i>CYP2C9</i> *1/*1	70	3,13	1,25	9,30	2,50	4,38
<i>CYP2C9</i> *1/*2	7	3,00	2,50	4,30	2,50	3,50
<i>CYP2C9</i> *1/*3	7	1,50	1,25	2,50	1,25	2,50
H = 10,58774 p = 0,005						
Этнические русские						
<i>CYP2C9</i> *1/*1	72	4,40	2,50	7,50	3,75	5,81
<i>CYP2C9</i> *1/*2	21	3,75	2,50	6,80	3,10	4,30
<i>CYP2C9</i> *1/*3	2	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
H = 7,248781 p = 0,027						

По результатам метаанализа 9 исследований установлено, что носительство аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 приводит к снижению суточной дозы варфарина на 17 и 37% соответственно. Полученные данные согласуются с результатами исследований.

По *VKORC1* подобранная доза у якутов (саха) различалась. Имеется зависимость подобранной дозы от генотипа *VKORC1* у якутов (саха) с неклапанной фибрилляцией предсердий: носители аллелей *AA* (n=50) имели меньшую поддерживающую дозу варфарина 2,68 (2,5–3,5) мг/сутки по сравнению с носителями других аллелей: *GA* (n=30) — 3,13 (2,5–5,0) мг/сутки; *GG* (n=4) - 5,9 (2,5–9,3) мг/сутки (p=0,06) (таблица 33).

Таблица 33 – Зависимость подобранной дозы от генотипа *VKORC1* у якутов (саха) с неклапанной фибрилляцией предсердий

Якуты (саха)	Кол-во пациентов	Медиана, мг/сутки	Квартиль25 мг/сутки	Квартиль75 мг/сутки
<i>VKORC1 AA</i>	50	2,68	2,5	3,5
<i>VKORC1 GA</i>	30	3,13	2,5	5,0
<i>VKORC1 GG</i>	4	5,9	2,5	9,3
H=5,633489; p=0,06				

Мы объединили меньшие группы пациентов с редкими аллелями *GA+GG* для сравнения поддерживающей дозы варфарина с основной преобладающей группой по количеству пациентов с аллелями *AA*. По *VKORC1* подобранная доза у якутов (саха)-носителей аллелей *AA* (n=50) была статистически значимо ниже — 2,68(2,5–3,5) мг/сутки по сравнению с носителями других аллелей: *GA+GG* (n=34) — 3,13(2,5–5,0) мг/сутки (p=0,02) (таблица 34).

Таблица 34 – Зависимость подобранной дозы от генотипов полиморфного маркера *AA* гена *VKORC1* в обследованной выборке якутов (саха)

Якуты (саха)	Кол-во пациентов	Медиана, мг/сутки	Квартиль 25 мг/сутки	Квартиль 75 мг/сутки
<i>VKORC1 AA</i>	50	2,68	2,5	3,5
<i>VKORC1 GA+GG</i>	34	3,13	2,5	5,0
Z=-2,3; p=0,02				

В группе пациентов этнических русских по *VKORC1* у носителей аллелей *AA* ($n=13$) подобранная доза статистически значимо не различалась 3,75(2,5–3,75) мг/сутки; *GA* ($n=50$) — 4,34(3,75–5,0) мг/сутки; *GG* ($n=32$) — 4,56(3,75–6,52) мг/сутки ($p=0,1$). (таблица 35).

Таблица 35 – Зависимость подобранной дозы от генотипа *VKORC1* у этнических русских с неклапанной фибрилляцией предсердий

Этнич. русские	Кол-во пациентов	Медиана, мг/сутки	Квартиль 25 мг/сутки	Квартиль 75 мг/сутки
<i>VKORC1 AA</i>	13	3,75	2,5	3,75
<i>VKORC1 GA</i>	50	4,34	3,75	5,0
<i>VKORC1 GG</i>	32	4,56	3,75	6,52
H=4,570562; p=0,1				

При объединении носителей *GA+GG* статистически значимо подобранная доза варфарина у этнических русских была ниже у носителей аллелей *AA* ($p=0,04$). (таблица 36). Генотип *AA* по полиморфному маркеру *G-1639A* ассоциируется с низкими подобранными дозами варфарин.

Таблица 36 – Зависимость подобранной дозы от генотипов полиморфного маркера *G(1639)A* гена *VKORC1* в обследованной выборке этнических русских пациентов

Этнич. русские	Кол-во пациентов	Медиана мг/сутки	Квартиль 25мг/сутки	Квартиль 75мг/сутки
<i>VKORC1 AA</i>	13	3,75	2,5	3,75
<i>VKORC1 GA+ GG</i>	82	4,38	3,75	5,63
Z=-1,99; p=0,04				

Полученные результаты исследования соответствуют результатам китайских исследователей: полиморфизмы *VKORC1* и *CYP2C9*3* достоверно связаны с поддерживающими дозировками варфарина. Пациентам с генотипом *AG* и *GG* в *VKORC1* требовались более высокие дозы, чем пациентам с генотипами *AA* (4,55

$\pm 1,27$ мг/день против $2,90 \pm 0,97$ мг/день, $p < 0,001$). Пациентам с генотипом $*1/*3$ в *CYP2C9* требовались более низкие дозы, чем пациентам с генотипами $*1/*1$ ($1,73 \pm 0,95$ мг/день против $3,23 \pm 1,13$ мг/день, $p < 0,001$). Медицинские показания фибрилляция предсердий, замена клапана или их комбинация не являются детерминантами требований к дозе варфарина [74].

Была оценена зависимость дозы бисопролола и метопролола от носительства полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6*. Результаты приведены в таблице 37. Так бисопролол получали 32 пациента, из них 6 были носителями полиморфного маркера *G1846A*. При сравнении оттитрованной дозы препарата в этих двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни было обнаружено достоверное различие, $p = 0,0441$. Выявлено, что у пациентов-носителей полиморфного маркера *G1846A* доза бисопролола была меньше. ($p = 0,0289$). При сравнении оттитрованной дозы препарата в двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни достоверного 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 контрольной группе, $p = 0,2439$.

Достоверно значимых различий в дозе препарата у якутов (саха) и этнических русских – носителей полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6* получено не было, $p = 0,5758$. Генотип *GG* по *CYP2D6*4(G1846)* ассоциирован с дозой бисопролола более 2,5 мг/сутки, а генотип *GA* – с дозой менее 2,5 мг/сутки ($p = 0,0289$; ОШ 11,25; 95% ДИ 1,124–112,6). Генотипы *CT* и *CC* по *CYP2D6*10(C100T)* с дозой не ассоциируются ($p > 0,05$).

Таблица 37 – Зависимость дозы бисопролола от носительства полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6*

Полиморфный маркер	$\leq 2,5$ мг/сут.	$> 2,5$ мг/сут.	Достоверность различий (p)	Отношение шансов	95% Доверительный интервал
<i>CYP2D6*4(G1846)</i>					
<i>GA</i>	5	1	0,0289	11,25	1,124–112,6
<i>GG</i>	8	18			

Продолжение таблицы 37

Полиморфный маркер	≤ 2,5 мг/сут.	> 2,5 мг/сут.	Достоверность различий (p)	Отношение шансов	95% Доверительный интервал
CYP2D6*10(C100T)					
CT	6	4	0,2439	3,214	0,681–15,164
CC	7	15			
CYP2D6*4(G1846) +CYP2D6*10(C100T)					
1846GA+100CT	8	4	0,03	6	1,248–28,851
1846GG+100C	5	15			

Метопролол получали 76 пациентов. У якутов (саха) - носителей аллелей *GG* подобранная доза метопролола — 50 (25,00–50,00) мг/сутки, статистически значимо не различалась от носителей аллелей *GA* ($p=1,0$) так же, как и у носителей *CT* и *CC* ($p=0,6$). Этнические русские не показали различия в подобранных дозах метопролола по генотипам: носители аллелей *GG* и *GA* ($p=0,25$); *CT* и *CC* ($p=0,3$) (таблица 38).

Таблица 38 – Распределение медианы доз метопролола между генотипами в этнических группах

Генотип	Кол-во пациентов	Медиана, мг/сутки	Квартиль 25 мг/сутки	Квартиль 75 мг/сутки	p
<i>CYP2D6*4(G1846)</i>	Якуты (саха)				
<i>GG</i>	22	50,0	25,0	50,0	1,00
<i>GA</i>	12	50,0	37,5	50,0	
<i>CT</i>	14	50,0	25,0	50,0	0,60
<i>CC</i>	20	50,0	25,0	100,0	
<i>CYP2D6*10(C100T)</i>	Этнические русские				
<i>GG</i>	33	50,0	50,0	50,0	0,25
<i>GA</i>	9	50,0	25,0	50,0	
<i>CT</i>	10	50,0	25,0	50,0	0,30
<i>CC</i>	32	50,0	37,5	50,0	

Достоверно значимых различий в дозе препарата у этнических русских и якутских пациентов – носителей полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6* получено не было (таблица 39). R. Fux [88] обследовал 121 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающих метопролол. Результаты показывают вариабельность генотипов *CYP2D6*4*.

Таблица 39 – Различия подобранных доз метопролола между этническими группами в зависимости от генотипа *CYP2D6*4(G1846)* и *CYP2D6*10(C100T)*

Национальность	Кол-во пациентов			
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>
Саха	22 64,71%	12 35,29%	20 87,50%	14 12,50%
Этнические русские	33 78,57%	9 21,43%	32 86,84%	10 13,16%
	$\chi^2=1,8$; $p=0,18$		$\chi^2=0,006$; $p=0,94$	

3.3. Оценка возможности использования фармакогенетического тестирования *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Оценку возможности использования фармакогенетического тестирования *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* для прогнозирования индивидуального режима дозирования проводили с помощью оценки таких статистик связи, как отношения шансов (odds ratio), относительного риска (relative risk), чувствительности (sensitivity, Se), специфичности (specificity, Sp), прогностичность положительного результата (PPV), прогностичность отрицательного результата (NPV) а также границ 95% -ных доверительных интервалов для них.

Мы объединили группы с низкими дозами для прогнозирования подобранной малой дозы варфарина пациентов-носителей *CYP2C9* *1/*2 (7 пациентов) и *CYP2C9* *1/*3 (7 пациентов). У якутов (саха) с генотипом *CYP2C9**1/*1 поддерживающую дозу варфарина $\leq 3,0$ мг/сутки получали $n=40$ (57,14 %) пациентов, с генотипом *CYP2C9**1/*2 и *CYP2C9**1/*3 — $n=13$ (92,86%); поддерживающую дозу $>3,00$ мг/сутки — *CYP2C9**1/*1 — $n=30$ (42,86%), *CYP2C9**1/*2 и *CYP2C9**1/*3 — $n=1$ (7,14%). При этом отношение шансов у якутов (саха) (OR) для назначения меньшей дозы составило 9,8 (95% ДИ 1,2–213,6; PPV93%; NPV43%, $p=0,03$) (таблица 40).

Таблица 40 – Зависимость поддерживающей дозы от генотипа *CYP2C9* у якутов (сах) с неклапанной фибрилляцией предсердий

<i>CYP2C9</i>	Доза ≤ 3,00 мг/сутки	Доза > 3,00 мг/сутки
<i>*1/*2</i> и <i>*1/*3</i>	n=13	n=1
	92,86%	7,14%
<i>*1/*1</i>	n=40	n=30
	57,14%	42,86%
ОШ 9,8; 95%ДИ 1,2-213,6; чувствительность 26%, специфичность 97%; PPV 93%, NPV 43%; p=0,03		

У этнических русских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий зависимость меньшей дозы варфарина от генотипа *CYP2C9 *1/*2* и *CYP2C9 *1/*3* также статистически значима (ОШ 8,74; ДИ 2,6–31,3; p=0,0007) (таблица 41).

Результаты проведенного исследования подтверждают зависимость дозы от генотипов. При этом отношение шансов (OR) для назначения меньшей дозы по генотипу *CYP2C9 *1/*2* и *CYP2C9 *1/*3* у этнических русских составило 8,74 (95%ДИ 2,6–31,3; PPV 78%; NPV 71%) с чувствительностью 46%, специфичностью 91%, p=0,0007) (таблица 41).

Таблица 41 – Зависимость поддерживающей дозы варфарина от генотипов полиморфных маркеров гена *CYP2C9* у этнических русских пациентов

<i>CYP2C9</i>	Доза ≤ 4,3 мг/сутки	Доза > 4,3 мг/сутки
<i>*1/*2</i> и <i>*1/*3</i>	18	5
	78,26%	21,74%
<i>*1/*1</i>	21	51
	29,17%	70,83%
ОШ 8,74 95%ДИ 2,6–31,3); чувствительность 46%, специфичность 91%; PPV 78%, NPV 71%; p=0,0007		

Для прогнозирования подобранной дозы варфарина у якутов (сах) менее поддерживающей 3,0 мг/сут. в зависимости от генотипа *VKORC1* были сформированы 2 группы: *VKORC-G3673A(AA)* и *(VKORC-G3673A(GA/GG))*, так как (таблица 42). При объединении в 2 группы у якутов (сах) для оценки прогноза назначения, поддерживающей доза варфарина по *VKORC-G3673A*: в группе *VKORC-G3673A(AA)* получали дозу варфарина <3,0мг/сут. поддерживающей дозы — n=38

(76%), в группе *VKORC-G3673A(GA/GG)* — $n=15$ (44,12%). Дозу варфарина $>3,0$ мг/сут. в группе *VKORC-G3673A(AA)* получали $n=12$ (24%), в группе *GA+GG* — $n=19$ (55,88%). При этом, в текущем исследовании, полиморфизм — *1639 A/A VKORC1* прогнозирует подобранную дозу 3,0 мг/сут. и менее у якутов (саха), (PPV — 76%, NPV — 56%; ОШ=4,0; ДИ 1,4–11,5; $p=0,007$)

Таблица 42 – Предикторы меньшей подобранной дозы полиморфного маркера *G(1639)A* гена *VKORC1* в обследованной выборке якутов (саха)

<i>VKORC1</i>	Доза $<3,0$ мг/сутки	Доза $>3,0$ мг/сутки
<i>AA</i>	38	12
	76,0%	24,0%
<i>GA+GG</i>	15	19
	44,12%	55,88%
ОШ 4,0; 95%ДИ 1,4-11,5; PPV 76%; NPV 56%; $p=0,007$		

Для прогнозирования подобранной дозы 4,3 мг/сутки и менее у этнических русских по *VKORC1* были сформированы 2 группы пациентов: с генотипом *VKORC-G3673A(AA)* и с генотипом *VKORC-G3673A(GA/GG)*. В группе пациентов этнических русских с генотипом *VKORC-G3673A(AA)* получали дозу варфарина 4,3 мг/сут. и менее $n=10$ (76,92%), более 4,3 мг/сутки $n=3$ (23,08%). С генотипом *VKORC-G3673A(GA/GG)* $n=29$ (35,37%) и $n=53$ (64,63%) соответственно. Установлено, что этнические русские с генотипом *VKORC-G3673A(AA)* имели более низкую дозу варфарина, чем с генотипом *VKORC-G3673A(GA/GG)* объединенной группы (ОШ=6,4; ДИ 1,4–30,6; $p=0,019$) (таблица 43).

Таблица 43 – Зависимость средней дозы от генотипов полиморфного маркера *G(1639)A* гена *VKORC1* в обследованной выборке русских пациентов

Средняя доза	Доза $\leq 4,3$ мг/сутки	Доза $>4,3$ мг/сутки
<i>AA</i>	10	3
	76,92%	23,08
<i>GA+GG</i>	29	53
	35,37%	64,63%
ОШ=6,4; 95% ДИ 1,4–30,6; $p=0,019$		

Статистически значимых различий у якутов (саха) - носителей генотипа *CYP2C9* *1/*1, ассоциированных с поддерживающей дозой варфарина более средней по сравнению с этническими русскими не выявлено ($p=0,8$). Статистически значимых различий в носительстве генотипов *CYP2C9* *1/*2 и *1/*3, ассоциированных с дозой варфарина менее средней, у якутов (саха) и этнических русских пациентов не выявлено ($p=0,48$) (таблица 44).

Таблица 44 – Сравнение этнических различий генотипов *CYP2C9* в зависимости от подобранной дозы

Генотипы	<i>CYP2C9</i> *1/*1		χ^2	p	<i>CYP2C9</i> *1/*2 и *1/*3		χ^2	p
	якуты (саха)	эtn. русские			якуты (саха)	эtn. русские		
доза варфарина $\leq$ средней, мг/сутки	40	21	0,02	0,8	13	18	0,5	0,48
	57,1%	29,2%			92,9%	78,3%		
доза варфарина > средней, мг/сутки	30	51			1	5		
	42,9%	70,8%			7,1%	21,7%		

Различий ассоциации генотипов *VKORC*-G3673A(AA), G3673A(GA/GG) и средней поддерживающей дозы варфарина между якутами (саха) и этническими русскими не установлено ($p=0,78$ и $0,38$ соответственно), показано в таблице 45.

Таблица 45 – Сравнение этнических различий поддерживающей дозы от генотипов полиморфного маркера *G* (1639)A гена *VKORC1*

Генотипы	AA		χ^2	p	GA+GG		χ^2	p
	якуты (саха)	эtn. русские			якуты (саха)	эtn. русские		
доза варфарина $\leq$ средней, мг/сутки	38	10	0,1	0,78	15	29	0,78	0,38
	76%	76,9%			44,1%	35,4%		
	54,29%	56,94%			55,9%	64,6%		

Продолжение таблицы 45

Генотипы	AA		χ^2	p	GA+GG		χ^2	p
	якуты (саха)	этно. русские			якуты (саха)	этно. русские		
доза варфарина >средней, мг/сутки	24	3	0,1	0,78	19	53	0,78	0,38
	54,29%	56,94%			55,9%	64,6%		

Оценивая возможности использования фармакогенетического тестирования полиморфных маркеров *G1846A (CYP2D6*4)* и *C100T (CYP2D6*10)* гена *CYP2D6* у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) русской и якутской этнических групп *CYP2D6* для прогнозирования индивидуального режима дозирования β -блокатора бисопролола выявили, что генотип *GG* по *CYP2D6*4 (G1846)* ассоциирован с дозой бисопролола более 2,5 мг, а генотип *GA* — с дозой менее 2,5 мг/сут (ОШ=11,25 $p=0,0289$). Специфичность — 96%, прогностичность положительного результата — 83%. Генотипы *CT* и *CC* по *CYP2D6*10 (C100T)* с дозой не ассоциируются ($p>0,05$, ОШ=3,2). Сочетание генотипов *1846GA* и *100CT* ассоциируется с дозой менее 2,5 мг/сут, а сочетание *1846GG+100CC* — с дозой более 2,5 мг/сут ($p=0,03$, ОШ=6,0). Прогностичность положительного результата — 76%, отрицательного — 67%. Достоверно значимых различий в дозе препарата у русских и якутских пациентов - носителей полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6* получено не было, $p=0.5758$.

3.4. Изучение частоты распределения аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха (Якутия)

3.4.1. Оценка носительства полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1*, принимающих варфарин

Количество якутов (саха) с генотипом *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%). Различия в частоте носительства медленных генотипов *CYP2C9* групп якутов (саха) и этнических русских выявлены по *CYP2C9**1/*2 — 33% и 22% и *CYP2C9**1/*3 — 8,33% и 2% соответственно ($\chi^2=9,16$; $p=0,01$) (рисунок 18).

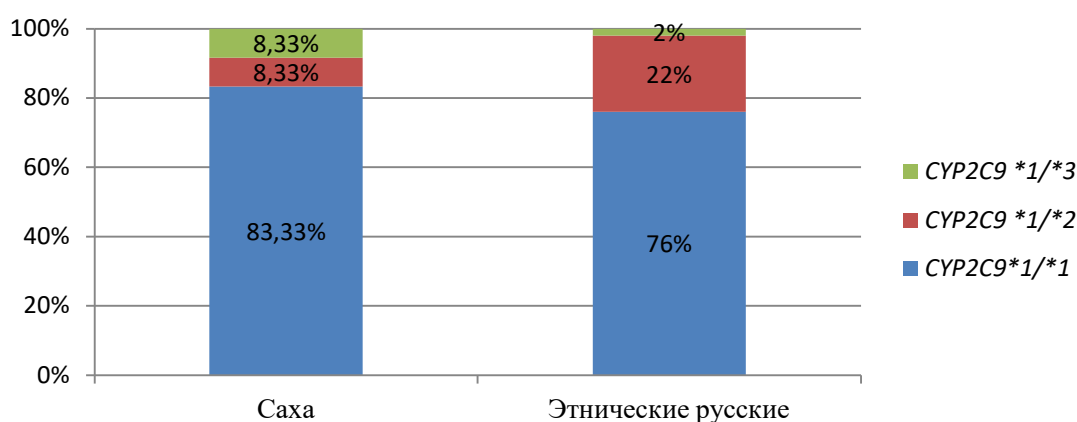


Рисунок 18 – Распределение полиморфизмов гена *CYP2C9* в исследуемых группах, %

В нашем исследовании частоты медленных аллелей у якутов (саха) как представителей азиатской расы соответствовали ранее проведенным исследованиям. Частота медленных аллелей *CYP2C9* у чукчей, эвенков в 3% и 9%, 3 и 7% случаев в исследованиях В.Г. Кукуеса и Д.А. Сычева [43]. Особенности этнических различий в частоте этих полиморфизмов представлены в литературе таким образом — у европейцев 12,1%–14,7% и 6,2%–8,4%, у азиатов 0,6%–7,3% и

3,4%–11,7% соответственно. В нанайской популяции выявлены различия в фенотипах, достоверно реже встречаются медленные метаболизаторы (IM+PM) в 2,7 раза, чем в русской популяции ($p=0,0003$, $OR=0,28$, 95%CI 0,1–0,6) [55].

Распространенность полиморфизмов маркера *G(1639)A* гена *VKORC1* в популяции якутов (саха) составила: *GA* — 30 человек (35,7%), *GG* — 4 человека (4,8%), *AA* — 50 человек (60%) (рисунок 19).

Статистически значимых отклонений в распределении генотипов по закону Харди-Вайнберга не наблюдалось ($\chi^2=0,03$; $p=0,22$). В группе этнических русских пациентов распространенность *GA* — 50 человек (52,6%), *GG* — 32 (33,7%), *AA* — 13 (13,7%) (Харди-Вайнберга $\chi^2=0,88$; $p=0,6$) (рисунок 19). Частота обнаружения аллеля *A* гена *VKORC1* составила 85,28% в исследовании Баировой Т.А., что соответствует результату нашего исследования – выявление большего процента указанного генотипа носительства у якутов (саха) как у представителей азиатской группы национальностей [38].

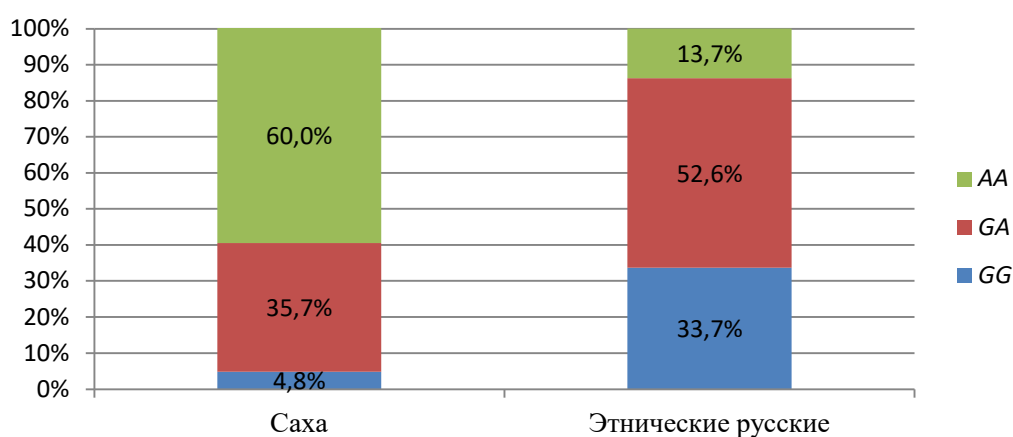


Рисунок 19 – Распределение полиморфизмов гена *VKORC1* в исследуемых группах, %

Выявлено, что носительство генотипа *VKORC1 AA* — 60% в якутской популяции встречалось значительно чаще, чем в русской популяции — 13,7% ($\chi^2=48$; $p<0,000001$). Показано, что аллель *1639A* чаще встречается в азиатских (80%), чем в европейских популяциях [148].

3.4.2. Анализ этнической частоты распределения полиморфизмов генов

CYP2D6, ассоциированных с дозами метопролола, бисопролола

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. Основные характеристики популяции и результаты генотипирования представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Частоты полиморфизмов и аллелей гена *CYP2D6* в якутской и русской этнических группах

Характеристика	Все пациенты с ИБС	Этнич. русские	Якуты (саха)	Равновесие Харди-Вайнберга	Достоверность различий (p)
Количество пациентов	201	93	108		
<i>CYP2D6</i> *4(<i>G1846</i>), n, %				$p > 0,05$	0,339
<i>GG</i>	159 (79,0)	73 (78,5)	86 (79,6)		
<i>GA</i>	10 (5,0)	3 (3,2)	7 (6,5)		
<i>CYP2D6</i> *10(<i>C100T</i>), n, %				$p > 0,05$	
<i>CC</i>	136 (67,0)	63 (67,7)	73 (67,6)		
<i>CT</i>	33 (16,4)	13 (14,0)	20 (18,5)	$p > 0,05$	
<i>CYP2D6</i> *4(<i>G1846A</i>) + <i>CYP2D6</i> *10(<i>C100T</i>), n (%)				$p > 0,05$	0,442
<i>1846GA</i> + <i>100CT</i>	32 (15,9)	17 (18,3)	15 (13,9)		
Частота аллели, %					
<i>1846A</i>		20 (10,8)	22 (10,2)		0,871
<i>100T</i>		30 (16,1)	35 (16,2)		1

При генотипировании пациентов с ИБС якутской и русской этнических 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; $p = 1,0$) обнаружено не было.

Носители функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6*, в популяции могут составлять от 0,7% (китайцы) до 6%, как среди белого населения США, и даже 20%, как среди жителей Гонконга [22].

3.4.3. Изучение частот распределения аллелей *SLCO1B1* у якутов (саха) и этнических русских, принимающих статины

При генотипировании группы якутов (саха) из 76 обследованных у 62 (82%) был обнаружен генотип *TT*, у 11 (14%) – генотип *TC* и у 3 (4%) – генотип *CC*. (рисунок 20). Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди-Вайнберга не наблюдалось ($\chi^2=5,6$; $p=0,88$).

В результате генотипирования группы этнических русских по аллельному варианту гена *SLCO1B1**5 у 665 (62%) из 1071 пациента выявлен гомозиготный вариант *TT*, у 346 (32%) — гетерозигот *TC* и у 60 (6%) — гомозигот *CC*. Частота *521T*-аллеля составляла 0,78, *521C*-аллеля — 0,22 (рисунок 20). Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди-Вайнберга не наблюдалось ($\chi^2=3,1$; $p=0,21$).

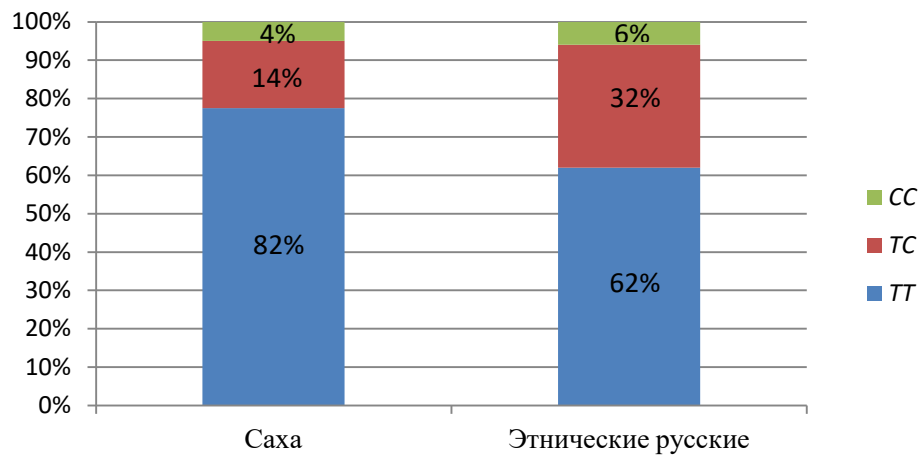


Рисунок 20 – Распределение полиморфизмов гена *SLCO1B1* у якутов (саха) и этнических русских, %

Структура носительства генотипов *SLCO1B1* среди якутов (саха) при сравнении с этническими русскими, распространенность *T*- и *C*-аллелей по *SLCO1B1* выявила встречаемость *T*-аллеля выше в якутской популяции, частота

521T-аллеля составляла 0,11 (135 пациентов) ($p=0,013$; ОШ=2,5; специфичность — 97%), прогностичность положительного результата - 96%, а также статистически значимо более высокую распространенность 521C-аллеля в русской популяции 521C-аллель — 0,22 (466 пациентов) по сравнению с популяцией якутов (саха) 521C-аллель — 0,11 (ОШ=3,4: чувствительность 99% $p=0,0028$) (таблица 47).

Таблица 47 – Результаты сравнения распространенности C- и T - аллелей по *SLCO1B1* среди пациентов с гиперлипидемиями якутов (саха) и этнических русских

Национальность	T allele	C allele	Chi-squared	p
Якуты (саха)	135 (89%)	17 (11%)	—	—
Этнические русские	676 (78%)	466 (22%)	8,9	0,0028

3.5. Анализ генотипирования по выбранному полиморфизму

CES1 (rs2244613), принимающих дабигатран

Распределение по генотипам *CES1* у пациентов якутской национальности оказалось следующим: 98 носителя генотипа GG (33,9%), 131 — с генотипом GT (45,3 %) и 60 - TT (20,8 %) (рисунок 21).

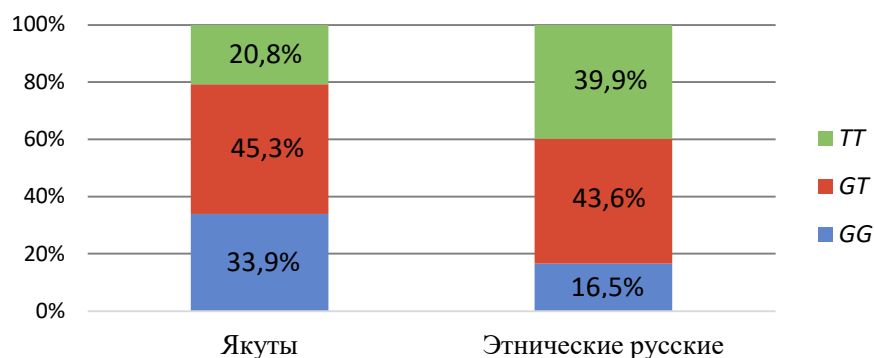


Рисунок 21 – Распределение полученных полиморфизмов гена *CES1* у якутов (саха), %

Распределение генотипов подчиняется закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,7$; $p=0,56$). В популяции этнических русских из 133 пациентов GT — 58 (43,6%), GG — 22 (16,5%), TT — 53 (39,9%), соблюдалось соответствие вышеуказанному закону

($\chi^2=0,8$; $p=0,38$). В популяции этнических русских генотип *TT* встречался чаще, чем у якутов (саха) ($\chi^2=22,12$; $p=0,000016$). Распределение с учетом минорного аллеля *T*: этнические русские: *GG*-22 (16,54%), *GT+TT* — 111 (83,46%). У якутов (саха) — *GG* - 98 чел. (33,91%); *GT+TT* — 191 чел. (66,09%) ($\chi^2=13,5$; $df=1$, $p=0,00024$). Аллель *T* встречается чаще у этнических русских. В исследовании Д.А. Сычева, Ш.П. Абдуллаева у бурят и нанайцев как представителей монголоидной расы частота минорного аллеля составила 62,3 и 67,1% соответственно; у якутов (саха) 66,09% [1].

Изучение частот распределения аллелей *CYP2C19* у якутов (саха) и этнических русских, принимающих клопидогрел

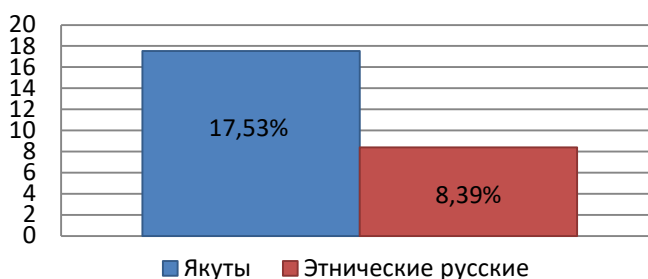
В результате генотипирования якутов (саха) по аллельному варианту *CYP2C19*2* из 268 участников исследования у 176 (65,7%) установлен генотип **1/*1*; у 90 (33,6%) – генотип **1/*2* и у 2 (0,7%) – генотип **2/*2*. Частота аллельного варианта *CYP2C19*2* составила 17,53%. При генотипировании якутов (саха) по аллельному варианту *CYP2C19*3* у 247 (92,2%) был установлен генотип **1/*1*, у 21 (7,8%) – генотип **1/*3*. Генотип *CYP2C19*3/*3* не обнаружен.

Из 143 этнических русских генотип **1/*1* был выявлен у 120 (83,9%) пациентов, генотип **1/*2* у 22 (15,4%) и 1 пациента (0,7%) генотип **2/*2*. Частота аллельного варианта *CYP2C19*2* составила 8,39%. При генотипировании по аллельному варианту *CYP2C19*3* генотип **1/*1* был выявлен у 133 (93,0%) пациентов, генотип **1/*3* – 10 пациентов (7%). Генотип *CYP2C19*3/*3* обнаружен не был. Частота распределения аллельного варианта *CYP2C19*3* составила 3,5% (таблица 48).

Таблица 48 – Частоты распределения полиморфизмов гена *CYP2C19* в якутских и этнических русских этнических группах

Генотип	Аллельные варианты	Этническая группа		p-value
		Якуты (саха)	Этнические русские	
CYP2C19*2	GG	176 (65,7%)	120 (83,9%)	0,0004
	GA	90 (33,6%)	22 (15,4%)	
	AA	2 (0,7%)	1 (0,7%)	
	*A	17,53%	8,39%	
CYP2C19*3	GG	247 (92,2%)	133 (93,0%)	0,76
	GA	21 (7,8%)	10 (7%)	
	AA	Не обнаружен		
	*A	3,92%	3,5%	

В обеих этнических группах (якутов (саха) и русских) соблюдалось равновесие Харди-Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции *CYP2C19**2: якуты (саха) – $\chi^2=0,7$, $p=0,08$; этнические русские – $\chi^2=5,78$, $p=0,99$; *CYP2C9**3: якуты (саха) — $\chi^2=0,45$; $p=0,5$; этнические русские — $\chi^2=0,19$; $p=0,66$), что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности случайности выборки. При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19**2 у больных с ОКС, частота *CYP2C19**2 в группе якутов (саха) оказалась выше, по сравнению с этническими русскими 17,53% и 8,39% ($p=0,0004$; ОШ=2,6; чувствительность — 88%) (рисунок 22).

Рисунок 22 – Частота встречаемости полиморфизма гена *CYP2C19**2 среди русских и якутских пациентов, %

При сравнении частоты распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов (сахы) и этнических русских с ОКС статистически достоверной разницы в частоте носительства не обнаружено — 3,92% и 3,5% ($p=0,76$) (рисунок 23).

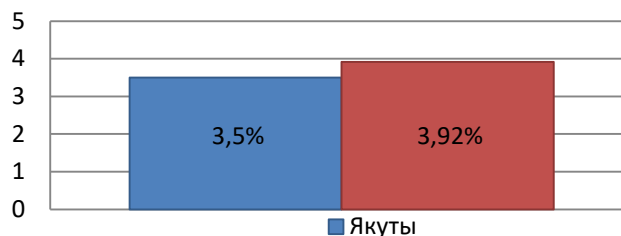


Рисунок 23 – Частота встречаемости аллели *CYP2C19*3* среди русских и якутских пациентов, принимающих клопидогрел, %

Исследование частот аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у якутов (сахы) совпадает с данными ранее представленных работ. В последних работах Васильева Ф.Ф., 2016 г., исследовавшего здоровых добровольцев, установлено: частота аллели *CYP2C19*2* среди якутов (сахы) — 18,12% vs 17,64% ($p>0,05$) и частота аллели *CYP2C19*3* среди якутов (сахы) — 3,06% vs 3,92% ($p>0,05$) [143]. Исследование Makeeva et al., 2008г. подтверждает эти данные (таблица 49).

Таблица 49 – Сравнение частот распределения аллелей *CYP2C19* у якутов (сахы) и этнических русских по данным исследования Makeeva et al., 2008г.

Этническая группа	Размер выборки	Частота аллелей <i>CYP2C19</i> , %				Литература
		*2		*3		
Якуты (сахы)	268	8,39	Различия статистически значимы (p<0,05)	3,92	Различия статистически не значимы (p>0,05)	Текущее исследование
Якуты (сахы)	88 (*2); 87 (*3)	23,30		4,60		Makeeva et al., 2008
Этнические русские	143	17,53	Различия статистически значимы (p<0,05)	3,50	Различия статистически значимы (p<0,05)	Текущее исследование
Этнические русские	82(*2); 87(*3)	12.20		0,00		Makeeva et al., 2008

Распределение генотипов *CYP2C19*2* у якутов было сходным с представителями Восточной Азии –японцами 29%, представителями Арктики ненцами -35% [117].

3.6. Особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

отношение врачей и пациентов

Полученные результаты анкетирования врачей свидетельствуют о том, что фармакогенетическое тестирование считают полезным 29 (85%) женщин и 5 (62%) мужчин; 5 (15%) женщин и 3 (38%) затрудняются ответить ($p=0,13$) (таблица 50).

Врачи медицинских организаций, где применяется фармакогенетическое тестирование (ФГТ), в подавляющем большинстве считали такое исследование полезным (22 чел. (96%); ДИ95% 87,3 -100), затруднялись с ответом — 1 (4%; ДИ95% 0-1,02%). В медицинских организациях, где нет ФГТ, врачи считали данное исследование полезным в 63% (12 чел.) случаев (ДИ95% 41,47 - 84,85), затруднились ответить 7 (37%; ДИ95% 15,15 – 58,53) человек. Таблица 50.

Достаточными сведениями о ФГТ обладали 25 женщин – врачей и 6 мужчин; не в полной мере сведениями обладают 7 женщин и 2 мужчин ($p=0,09$). Среди врачей, работающих в медицинской организации, в которой используется ФГТ, достаточные сведения о данном методе имели 20 (87%) (ДИ95% 73,19 -100) человек, недостаточные сведения — 3 (13%; ДИ 95% 0-26,81) респондента. Врачи, работающие в организации, где нет ФГТ, имели более низкий уровень информированности: только 12 (63%; ДИ95% 41,47 - 84,85) респондентов считали свой уровень достаточным, не в полной мере — 6 (31%; ДИ95% 10,68 – 52,48), не обладал сведениями в ФГТ 1 врач — (5%) ($p=0,16$).

Всегда назначали лекарственные препараты пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями согласно результатам ФГТ врачи организации, где применяется ФГТ — 19 (83%; ДИ 95% 67,12 – 98,1), иногда — 4 (17% ДИ95% 1,9 – 32,88). В медицинской организации, где нет ФГТ, на вопрос «всегда ли назначаете лечение согласно результатам ФГТ», ответили 4 человека (21%; 2,72 – 39,38), иногда — 10 (53%; ДИ95% 30,18 – 75,08) врачей, 5 (26% ДИ95% 6,52 – 46,12) никогда не назначают ($p=0,0001$) (таблица 50). В отечественном исследовании

уровень приверженности врачей при назначении антикоагулянтов около 88 %, в нашем исследовании – 83% [44].

Таблица 50 – Ответы врачей на вопросы анкеты по приверженности к фармакогенетическому тестированию

Ответы врачей медицинских организаций, где имеется фармакогенетическое тестирование							
Обладаете ли Вы достаточными сведениями о фармакогенетическом тестировании			Всегда ли назначаете соответственно фармакогенетическому тесту лекарственный препарат			Считаете ли Вы проведение фармакогенетического тестирования полезным для Вашей работы	
Нет	Не в полной мере	Да	Никогда	Иногда	Всегда	Да	Затрудняюсь ответить
0	3	20	0	4	19	22	1
Ответы врачей медицинских организаций, где отсутствует фармакогенетическое тестирование							
Обладаете ли Вы достаточными сведениями о фармакогенетическом тестировании			Всегда ли назначаете соответственно фармакогенетическому тесту лекарственный препарат			Считаете ли Вы проведение фармакогенетического тестирования полезным для Вашей работы	
Нет	Не в полной мере	Да	Никогда	Иногда	Всегда	Да	Затрудняюсь ответить
1	6	12	5	10	4	12	7

Ответили на вопросы анкеты для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 62% женщин и 50% мужчин, по полу и возрасту группы были сопоставимые ($p=0,8$). Пользу фармакогенетического тестирования отметили 100% респондентов, качеством оказания медицинской помощи полностью удовлетворены 69% женщин и 100% мужчин; «больше да, чем нет» — 31% женщин. Среди лиц в возрасте старше 60 лет 64% полностью удовлетворены качеством оказания медицинской помощи, среди лиц моложе 60 лет — 100% ($p=0,3$).

Полученные результаты позволяют констатировать, что в медицинских организациях, где используется метод фармакогенетического тестирования, информированность и врачей, и пациентов достоверно выше, чаще используется персонализированное назначение лекарственных препаратов в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования.

3.7. Перспективы использования генотипирования изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования

Консорциум вариаций фармакогенов (PharmVar) каталогизирует номенклатуру аллелей для полиморфного человеческого гена, например *CYP2C9*. Генетическая вариация в локусе гена *CYP2C9* влияет на метаболизм или биоактивацию многих клинически важных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, фенитоин, противодиабетические средства и блокаторы рецепторов ангиотензина. GeneFocus дает всесторонний обзор и резюме и описывает, как информация о гаплотипах, каталогизированная PharmVar, используется Базой знаний по фармакогеномике и Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики [133].

Выявленные в исследовании у якутов (сах) с неклапанной фибрилляцией предсердий различия в дозировании варфарина в зависимости от генотипов *CYP2C9*, а именно значительно более низкие дозы варфарина по сравнению с этническими русскими, а также прогнозирование полиморфизма — *1639 A/A VKORC1* более низкой дозы варфарина: прогностическая ценность положительного результата (PPV) — 77%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 65% «дают инструмент» врачу для назначения поддерживающей дозы препарата. В данном исследовании оценено влияние полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1* на подбор дозировки варфарина для достижения терапевтического МНО (2,0–3,0) у пациентов якутов (сах). Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования, его разовая доза может быть рассчитана с помощью on-line калькулятора [14] или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы

PharmSuite [3]: рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Предупреждение кровотечений и тромбозов должно занимать одно из приоритетных мест в ведении пациентов именно с ОКС, так как они являются группой высокого клинического риска. Посильную помощь в стратификации рисков как раз и оказывает определение аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Изучение распространённости аллельных вариантов *CYP2C19* было проведено среди многих народностей, населяющих Российскую Федерацию. Собранные в ходе анализа последних работ данные, могут в будущем быть использованы для создания полноценных карт распространённости важнейших генетических маркёров в каждом отдельно взятом субъекте РФ. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) разработал рекомендации по терапии клопидогрелом у пациентов, чей генетический профиль по *CYP2C19* определён [6]. Согласно этим рекомендациям, при отсутствии противопоказаний следует прибегнуть к альтернативной антиагрегантной терапии (prasugrel, ticagrelor) у пациентов со средней активностью фермента ($*1/*2$, $*1/*3$), а также у пациентов, являющихся быстрыми метаболиторами ($*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$). Основанием к этому служит уменьшение антиагрегантной функции клопидогрела и повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно результатам, именно среди якутов (саха) большее число медленных метаболиторов. При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у больных с ОКС из этнической группы русских и якутов (саха), частота *CYP2C19*2* в группе якутов (саха) оказалась выше, по сравнению с пациентами русской этнической группы 17,53% vs 8,39% ($p=0,0004$). Сравнение частоты распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов (саха) и этнических русских с ОКС статистически достоверной разницы в частоте носительства не обнаружило (3,92% против 3,5%, $p = 0,76$). Полученные данные сделают возможным разработку рекомендаций по фармакогенетическому тестированию пациентов с ОКС в Республике Саха.

Актуальным остается изучение влияния генетических маркеров *SLCO1B1* на развитие статин-индуцированных миопатий у пациентов с гиперлипидемиями в различных популяциях. В соответствии с рекомендациями при выявлении генотипа *c.521TT* назначается доза симвастатина 80 мг/сут; генотипа *c.521CT* — 40 мг/сут; генотипа *c.521CC* — 20 мг/сут [62].

Генотип *GG* по *CYP2D6*4(G1846)* ассоциирован с дозой бисопролола более 2,5мг, а генотип *GA* — с дозой менее 2,5 мг, ОШ=11,25 ($p=0,028$). Фармакогенетический тест на β -блокаторы должен быть применен для определения эффективной терапевтической дозы у пациентов, планирующих применение бисопролола.

На основании ранее проведенных фармакогенетических исследований в других этнических группах было проведено изучение, так как у якутов не проводилось такое исследование

Таким образом, в результате проведенных нами исследований удалось установить этнические особенности дозирования антагониста витамина К — варфарина между якутами и этническими русскими. Различий в дозировании β -блокаторов бисопролола и метопролола не выявлено. Выявлена ассоциация генотипов *CYP2D6*4(G1846)* с дозой бисопролола у обеих этнических групп.

Носительство генотипов *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* и генотипа *A/A* у якутов прогнозирует более низкие дозы варфарина также как и у этнических русских.

Выявлено большее носительство медленных аллелей *CYP2C19* у якутов в сравнении с этническими русскими. У якутов в сравнении с этническими русскими реже встречается *c.521C* аллеля по *SLCO1B1* и чаще аллель *T* гена *CES1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимое различие подобранной дозы варфарина у якутов (сахы) и этнических русских требует максимально персонализировать подбор дозы препарата. Учитывая большое количество пациентов с генотипами пониженной функциональной активности *CYP2C9* у якутов (сахы), целесообразно внесение в протоколы фармакотерапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий фармакогенетического тестирования. Неоднократно доказан вклад этнической чувствительности в дозирование лекарственных препаратов.

В настоящем диссертационном исследовании изучалась роль генотипирования в прогнозировании эффективности наиболее часто применяемых лекарственных препаратов: варфарина, β -блокаторов путем сопоставления доз и генотипов в двух этнических группах — якутов (сахы) и этнических русских, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для оценки генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P-450 применялась полимеразно-цепная реакция в реальном времени по генам *CYP2C19*, *CYP2C9* и *VKORC1*, *SLCO1B1*, *CYP2D6* и *CES1*.

В результате выявлена разница подобранной дозы варфарина в различных этнических группах: якутов (сахы) и этнических русских — поддерживающая доза варфарина была статистически значимо ниже у якутов (сахы) 3,0 мг/сут. против 4,3 мг/сут. ($p < 0,000001$). Выявлена ассоциация генотипов *CYP2C9* *1/*2 и *CYP2C9* *1/*3 с малой подобранной дозой варфарина у якутских пациентов ($p = 0,02$). У этнических русских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий зависимость меньшей дозы варфарина от генотипа *CYP2C9* *1/*2 и *CYP2C9* *1/*3 также статистически значима: 8,74 ДИ 2,6–31,3; PPV 78%; NPV 71% ($p = 0,0007$). Различия в частоте носительства медленных генотипов *CYP2C9* этнических групп якутов (сахы) и русских выявлены у гетерозигот *CYP2C9* *1/*2 33% и 22% и *CYP2C9* *1/*3 — 8,33% и 2% соответственно ($p = 0,01$). При этом установлено, что якуты (сахы) с генотипом *AA VKORC1* имеют более достоверно низкую дозу варфарина, чем с генотипами *GA* и *GG* ($p = 0,02$); полиморфизм — 1639

A/A VKORC1 прогнозирует наличие более низкой дозы варфарина, чем носительство *GA* и *GG*: прогностическая ценность положительного результата (PPV) — 76%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 56%. Распространенность по чувствительному генотипу *VKORC1* у этнических якутов (саха) оказалась значительно более высокой по сравнению с этническими русскими, 60% vs 13.7% соответственно.

Подобранная доза метопролола у пациентов якутской национальности с сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 50 мг ($p < 0,05$). Выявление частоты носительства полиморфных маркеров *CYP2D6* показало, что частота носительства полиморфных маркеров *CYP2D6* на практике оказалась одинаковой (*1846A*: 10,8% и 10,2%, $p = 0,871$; *100T*: 16,1% и 16,2%, $p = 1$).

У якутов (саха) большее число медленных метаболизаторов обусловлено высокой частотой встречаемости *CYP2C19*2*. Якуты (саха) и этнические русские, имеют различную частоту аллели *CYP2C19*2* в тестировании чувствительности к клопидогрелу, что было выявлено в данном исследовании — 17,53% vs 8,39% ($p = 0,0004$). Сравнение частоты распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов (саха) и этнических русских с ОКС, статистически достоверной разницы в частоте носительства не обнаружило (3,92% против 3,5%, $p = 0,76$).

Распределение по генотипам *CES1* у пациентов якутской национальности оказалось следующим: *GG* (33,9%), *GT* (45,3%) и *TT* (20,8%). В популяции этнических русских генотип *TT* встречался чаще, чем у якутов (саха) ($p = 0,000016$). Распределение с учетом минорного аллеля *T*: 83,46% vs 66,09%, $p = 0,001$. Каждый минорный аллель ассоциируется со снижением остаточной концентрации дабигатрана на 15%, у носителей отмечается снижение риска кровотечений на 27%. Снижение относительного риска кровотечений на 14% в группе низкой дозы против группы высокой дозы дабигатрана этексилата подтверждено в различных исследованиях [103].

Распространенность *T*- и *C*-аллелей по *SLCO1B1* в 1-ой и 2-ой группах выявила достоверно ($p = 0,0028$) более высокую распространенность *C*-аллеля в русской популяции: *C*-аллель — 0,22 по сравнению с популяцией якутов (саха)

(саха), у которых *C*-аллель — 0,11 (ОШ=3,4: чувствительность — 99%). Встречаемость *T*-аллеля была более высокой в якутской популяции ($p=0,013$; ОШ=2,5; специфичность — 97%), прогностичность положительного результата — 96%.

Результаты анкетирования врачей и пациентов доказывают необходимость применения фармакогенетических тестов в практике врача амбулаторной и стационарной помощи.

Полученные в диссертационном исследовании результаты будут полезны для повышения эффективности и безопасности терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, находящихся в кардиологических, рентгенхирургических, терапевтических отделениях стационаров. Особенности распространенности клинически значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, выявленные среди различных этнических групп якутов (саха) и этнических русских, будут полезны для оптимизации фармакотерапии социально значимых заболеваний в данном регионе и профилактики ятрогенных поражений внутренних органов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к лекарственным препаратам. Данные, полученные в клинической и популяционной части исследования, используются при подборе рациональной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в республике Саха (Якутия) на базе Центра персонализированной медицины, в Клинике Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, а так же в образовательном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и на кафедре факультетской и пропедевтической терапии с эндокринологией и ЛФК Северо-Восточного Федерального Университета (СВФУ).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий якутов (саха) подобранная доза варфарина была меньше, чем у пациентов 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 50 (25,0–50,0) мг/сутки у пациентов якутов (саха) и этнических русских достоверно не различалась ($p=0,95$).
2. Генотип *CYP2C9**1/*3 определяет статистически значимо ниже величину поддерживающей дозы 1,5 мг/сутки по сравнению с генотипом *CYP2C9**1/*1 (3,13 мг/сутки) ($p=0,0007$). Установлено, что у якутов (саха) с полиморфизмом 1639 A/A гена *VKORC1* подобранная доза варфарина была статистически значимо ниже по сравнению с GA и GG: 2,68 мг/сутки vs 3,13 мг/сутки ($p=0,02$). Выявлено, что генотип GA по *CYP2D6**4(G1846) ассоциирован у пациентов якутов (саха) и этнических русских с более низкой подобранной дозой бисопролола $\leq 2,5$ мг/сутки ($p=0,028$).
3. Носительство генотипов *CYP2C9**1/*2, *CYP2C9**1/*3 у якутов (саха) со специфичностью 97% прогнозирует низкую (менее 3,0 мг/сутки) дозу варфарина (ОШ=9,8; 95% ДИ 1,2–213,6; PPV=93%, NPV=43%). Носительство генотипа A/A *VKORC1* прогнозирует назначение более низкой дозы варфарина у якутов (саха) (PPV=76%; NPV=56%; ОШ=4,0; 95% ДИ 1,4–11,5; $p=0,07$). Носительство генотипа GA по *CYP2D6**4 (G1846) со специфичностью 96% прогнозирует назначение бисопролола в дозе 2,5 мг/сутки и ниже в обеих этнических группах.
4. Частота носительства аллелей *CYP2C9* с пониженной функциональной активностью у якутов (саха) и этнических русских различалась: *CYP2C9**1/*2 – 33% vs 22%; *CYP2C9**1/*3 – 8,33% vs 2% соответственно ($p=0,01$). Доказано, что генотип *VKORC-G3673A(AA)* более распространен у якутов (саха) 60% vs 13,7% ($p<0,000001$), чем у этнических русских. Частота носительства полиморфных маркеров G1846A (*CYP2D6**4) и C100T (*CYP2D6**10), у якутов (саха) и этнических русских была одинаковой 1846A: 10,8% vs 10,2% ($p=0,87$); 100T: 16,1% vs 16,2%

($p = 1,0$. Якуты (саха) и этнические русские имеют различную частоту аллели *CYP2C19*2* в тестировании чувствительности к клопидогрелу (17,53% vs 8,39%, $p=0,0004$); среди якутов (саха) выявлено большее число медленных метаболизаторов. Показано, что встречаемость с.521C аллеля по *SLCO1B1*, ассоциированного с риском развития статин-индуцированной миопатии в якутской популяции пациентов с гиперлипидемиями достоверно меньше, чем в этнической русской 11% vs 22% соответственно, $p=0,0028$. Распределение с учетом минорного аллеля *T*, ответственного за повышенный риск кровотечений при назначении дабигатрана у якутов(саха) и этнических русских составляет 66,09% vs 83,46% соответственно ($p=0,00024$).

5. В медицинских организациях, где используется метод фармакогенетического тестирования, информированность и врачей (ДИ95% 73,19-100) и пациентов достоверно выше, чаще используется персонализированное назначение лекарственных препаратов в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (ДИ 95% 67,12 – 98,1, $p=0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Главным врачам республиканских медицинских организаций, центральных районных больниц Республики Саха (Якутия) рекомендуется:

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

– для повышения эффективности и безопасности терапии организовать разработку локальных протоколов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом результатов этнических фармакогенетических исследований.

2. Врачам - клиническим фармакологам, врачам, осуществляющим лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

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

– при назначении антагонистов витамина К и β -блокаторов целесообразно руководствоваться установленными безопасными дозами препаратов в зависимости от этнической принадлежности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установленная в результате проведенного исследования этническая чувствительность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к терапии антагонистами витамина К и β -блокаторами свидетельствует о необходимости проведения исследований в этом направлении. Ассоциация поддерживающих доз варфарина, бисопролола с частотой носительства генотипов, характерных для «медленных метаболизаторов», делают перспективным изучение распространенности данных генотипов в зависимости от этнической принадлежности. Дальнейшее изучение использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции.

Для обоснованного выбора фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо продолжить изучение безопасности и эффективности не только антагонистов витамина К и β -блокаторов, но и препаратов других фармакологических групп, используемых для лечения болезней сердца и сосудов.

Проведение массовых фармакогенетических исследований может в будущем использовано для создания полноценных карт распространённости важнейших генетических маркёров в каждом отдельно взятом субъекте Российской Федерации, что позволит оптимизировать фармакотерапию социально значимых заболеваний и проводить профилактику ятрогенных поражений внутренних органов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к лекарственным препаратам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота

АВК – антагонисты витамина К

АНА/ESC - Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца

АНД – антикоагулянты непрямого действия

CPIC – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику)

СYP – цитохром P-450

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

NPV - Negative Predictive Value (отрицательная прогностическая ценность)

PPV – Positive Predictive Value (положительная прогностическая ценность)

ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАТ – двойная антиагрегантная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом ST

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛС – лекарственный препарат

МНО – международное нормальное отношение

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СН – сердечная недостаточность

СОР – снижение относительного риска

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаев Ш.П. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации тестирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий / Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев // Терапевтический архив. – 2019. – № 8. – С.22-26.
2. Абдуллаев М.А. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ / Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Чернышева Е.Н. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. - № 6. - Часть 2. – С. 156-159.
3. Автоматизированное рабочее место клинического фармаколога – “Pharmsuite” [Электронный ресурс]. – 2024. – Режим доступа: <http://pharmsuite.ru>.
4. Ахматохунова М.К. Оптимальное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности / Ахматохунова М.К.// Экономика и социум. - 2021 - №12 – С. 803-806.
5. Барбараш О.Л. Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? / Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2020 –Т.16, №4 – С. 607-613
6. Бондаренко Е. В. Риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт, и их отношение к антикоагулянтной терапии. / Е. В. Бондаренко, О. А. Ефремова, Л. А. Камышникова, М. А. Гайворонская, Ю. С. Павлова // Вестник СурГУ. Медицина – 2020. –№ 4. – С.28-34.

7. Воробьева Н.А. Распространенность полиморфизма генов системы цитохрома P-450 и VKORC1 у ненцев – коренного населения Арктики. / Н. А. Воробьева, А. И. Воробьева. // Экология человека 2020. - №9. – С. 11-14.
8. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
9. Генетические особенности цитохрома P450. Метаболизм лекарств [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/genetika/citoxrom_p450_i_metabolizm_lekarstv.html.
10. Груздева А.А. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбэмболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации / Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. // Качественная клиническая практика.— 2020. — №1. — С.69-79.
11. Демидова О.А. Безопасность растительных лекарственных препаратов: клинико-фармакологические аспекты / О.А. Демидова, В.В. Архипов, М.В. Журавлева, Т.В. Александрова, А.А. Александров // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. - Т.8, №4. – С. 165-175.
12. Ералиева Б.А. Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности/ Ералиева Б.А. Жайпанов М.Т., Накипбекова К.Н., Туймебай А.С., Косуакова Б. //Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020. - №2 – С. 6-7.
13. Казаков Р.Е. Пути оптимизации применения статинов: генетические факторы и терапевтический лекарственный мониторинг / Казаков Р.Е., Прокофьев А.Б. // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020.- №1. – С.11-18
14. Калькулятор доз варфарина [Электронный ресурс]. – Вашингтонский университет в Сент-Луисе, 2016. – Режим доступа: <http://www.warfarindosing.org>

15. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Российское кардиологическое общество при участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25. – С.251-310.
16. Кочетков А.И. Преимущества клопидогрела в клинической практике: современные данные. / Кочетков А.И., О.Д. Остроумова, А.А. Кириченко, Е.В. Алешкович. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. - Т. 13, №4. - С. 322-332.
17. Кропачева Е.С. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина / Е.С. Кропачева, Н.Н. Боровков, Т.В. Вавилова и др. // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С.74-86.
18. Кропачева Е.С. Практические вопросы антикоагулянтов. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития / Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, Е.П. Панченко и др. // Специализированный медицинский журнал Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С.145-162.
19. Кропачева Е.С. Фармакогенетика анти тромботических препаратов: современное состояние проблемы. / Кропачева Е.С. // Атеротромбоз. – 2018. - №2. – С. 115-129.
20. Кукес В.Г. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней /Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Олефир Ю.В., Раменская Г.В., Лазарева Н.Б., Смирнов В.В., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Жестовская А.С., Румянцев Н.А., Мандыч Д.В., Горошко О.А. // Клиническая медицина. – 2017. – №3. – С. 7-10.
21. Кукес В.Г. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов П.А. // Клиническая медицина. – 2015. – №2. – С.58-63.
22. Кукес В.Г. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами / Кукес В.Г., Н.Н. Иванец, Д.А. Сычев, Н.А.

- Псарева // Биомедицина. – 2014. - №1, С.67-80.
23. Мареев В.Ю. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. / В. Ю. Мареев, Л. Г. Капанадзе, Г. И. Хеймец, Ю. В. Мареев // Кардиология. – 2021. – Т.6., №7 – С. 4-12.
 24. Мельник А.А. Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином // Украинский кардиологический журнал. – 2017. – № 5. – С.99-100.
 25. Мирзаев К.Б. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев // Российский кардиологический журнал. – 2015. – С.92-98.
 26. Мирзаев К.Б., Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. / Карин Бадавиевич Мирзаев, Денис Сергеевич Федоринов, Дмитрий Владимирович Иващенко, Дмитрий Алексеевич Сычев. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019. – Т.15, №3. – С.393-406.
 27. Мирошникова В. В. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики / Мирошникова В. В., Пчелина С. Н., Донников М. Ю., Воробьев А. С, Цай В. В., Коваленко Л. В., Глотов О. С. // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2023. - №1. – С.7-19.
 28. Мищенко Л.Н. Рандомизированное сравнение двух подходов к дозированию варфарина в условиях кардиологического стационара / Л. Н. Мищенко, О. В. Аверков, И. Г. Гордеев и др. // Клиника и фармакотерапия. – 2015. – № 8. – С.111-122.
 29. Павлова Т.В. Результаты субанализов рандомизированного клинического исследования AUGUSTUS / Павлова Т.В., Дуплякова П.Д., Шкаева О.В.,

- Кривова С.П. – Российский кардиологический журнал 2020. - № 25 (S3) - С.1-12.
30. Петров В.И. Приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / В.И. Петров, А. С. Герасименко, О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко // Лекарственный вестник – 2020 - №3. – с. 11-15
 31. Полтавская М. Г. Преимущества комбинации клопидогрела и аспирина у больных с высоким сердечно-сосудистым риском / М.Г. Полтавская, Д.Ф. Меситская, А.И. Новикова и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – № 12. – С. 504-509.
 32. Попова Н.С. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы / Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. // Качественная клиническая практика. — 2018. — №3. — С.66—72
 33. Редакционная коллегия. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии Е.И. Чазов и его роль в становлении эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, № 2. – С.144-148.
 34. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS / под ред. Лебедева Д.С. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С.7-86.
 35. Романова Н.В. Место метопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Романова, И.В. Жиров // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С.16-19.
 36. Савинова А. В. Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата/ Савинова А. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020; (1):35–41
 37. Сайт Росстата РФ [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/incomparisons>.
 38. Самбялова А.Ю. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят. / А. Ю. Самбялова, Т. А. Баирова, Е. В. Беляева, О. А.

- Ершова, Д. С. Саргаева, С. И. Колесников // Генетика - 2020 – Т.56, №15 – С. 1427-1434
39. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. Статистический справочник//ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава Российской Федерации. – М., 2023. – 305 с.
 40. Скрипка А.И. Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты / А.И. Скрипка П.О. Бочков, К.А. Акмалова и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 21. – С.65–73.
 41. Сычев Д.А. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций / Д.А. Сычев, М.С. Черняева, О.Д. Остроумова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022 – Т.10, №1. – С.48–64.
 42. Сычев Д.А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми заболеваниями: дисс. д.м.н.: 14.00.25 / Сычев Д.А. – М., 2006. – 269 с.
 43. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? / Д.А.Сычев, Г.С.Аникин, В.Г.Белолипецкая, И.В.Игнатьев, В.Г.Кукес. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5 - №2 – С. 100-105.
 44. Сычев Д.А. Перспективы развития в России фармакогенетики для персонализации терапии /Сычев Д.А., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П. // Российский журнал персонализированной медицины – 2023 – №5- С.39-45
 45. Сычев Д.А. Применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований / Д.А. Сычев, Д.В. Иващенко, И.В. Русин // Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С.64-71.
 46. Сычев Д.А. Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России / Сычёв

- Д.А., Кутузова Л.С., Васькова Л.Б. // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2016. – №1 – С.24–28.
47. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д.А. Сычев, Н.А. Миронова // Лаборатория. – 2012. – №4. – с.11-13.
 48. Тавлуева Е.В. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом / Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В., Бернс С.А., Драпкина О.М. // Российский кардиологический журнал. 2022 – Т. 27, №12 – С.5149.
 49. Таиров Т.Г. Осложнение антикоагулянтной терапии [Электронный ресурс] / Т.Г. Таиров // Дерматология в России – национальный сервер дерматологии. – 2020. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/case/oslozhnenie-antikoagulyantnoi-terapii>.
 50. Фонякин АВ. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики. / Фонякин АВ, Гераскина ЛА // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021 - №13. – С.4–13.
 51. Хапаев Б.А. Нежелательные реакции при применении варфарина (по данным Фармаконадзора) и возможность их предупреждения на основе информации о полиморфизме гена цитохрома CYP2C9 /Хапаев Б.А. Салпагарова Ф.Э. Хапаева А.Б. Байрамукова А.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1.
 52. Хруслов М.В. Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении. / Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Барбашина Т.А., Сорокина А.С., Ковалева Е.В. и др. //Атеротромбоз. – 2019 - №2 – С. 94-102.
 53. Шапошник И.И. Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления. // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 27. – С. 1617-1621.

54. Шнайдер Н.А. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления / Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022 - №1 – С.15-30.
55. Шуев Г.Н. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских. / Шуев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабуздов А.М., Мацнева И.А. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. - № 2. - С 12-18.
56. Эрлих А.Д. Лечение и исходы острого коронарного синдрома, сочетающегося с фибрилляцией предсердий у пациентов в “неинвазивном” стационаре / А.Д. Эрлих, К.Г. Ткаченко, Н.А. Грацианский // Российский кардиологический журнал. – 2017. – С.89–94.
57. Явелов И.С. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: что надо знать о применении дабигатрана // Трудный пациент. – 2014. – Т.12, № 4. – С.5-11.
58. Aggarwal R. Development and Validation of the DOAC Score: A Novel Bleeding Risk Prediction Tool for Patients With Atrial Fibrillation on Direct-Acting Oral Anticoagulants. / R. Aggarwal, C. T. Ruff, S. Virdone et al // Circulation. – 2023. -V. 148, N 12.
59. Aquilante C.L. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements / C.L. Aquilante, T.Y. Langaee, L.M. Lopez et al. // Clin Pharmacol Ther. – 2006. – V. 79, № 4. – P.291-302.
60. Avezum A. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial / A. Avezum, G. Bernardes de Figueiredo Oliveira, R. Diaz, J. Antonio Gonzalez Hermosillo, J. Oldgren, E. Ferreira, Ripoll, H. Noack, L. Soares Piegas, S.J. Connolly // Heart. – 2018. – V.5, №1.
61. Baskaran Janani, Richard A. Lopez; Manouchkathe Cassagnol. Prothrombin Complex Concentrate, StatPearls, 2022.

62. Becquemont L. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics / L. Becquemont, A. Alfírevic, U. Amstutz et al. // Pharmacogenomics. – 2011. – V. 12, №1. – P.113-124.
63. Bellosta S. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update / S. Bellosta, A. Corsini // Expert Opin Drug Saf. – 2017. – P.25-27.
64. Berger P.B. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA). / P.B. Berger, D.L. Bhatt, V. Fuster et al. // Epub. – 2010. – V. 121, № 23. – P.2575–2583.
65. Bermejo-Nogales Azucena VKORC1 single nucleotide polymorphisms in rodents in Spain / Azucena Bermejo-Nogales, José A Rodríguez Martín, Julio Coll, José M Navas // Chemosphere . – 2022. - V.308. Pt 1. – P.36021
66. Bhatt D.L. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators / D.L. Bhatt, A.T. Hirsch, P.A. Ringleb et al. // Am Heart J. – 2000. – V. 140, № 1. – P.67–73.
67. Bhatt Deepak L The relationship between *CYP2C19* polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. / Deepak L Bhatt, Guillaume Paré, John W Eikelboom et al // European Heart Journal. - . 2012. - V. 33, №17. – P.2143-50.
68. Bijl M.J. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users / M.J. Bijl, L.E. Visser, J.A. Kors et al. // Clin Pharmacol Ther. – 2009. – V. 85, № 1. – P.45-50.
69. Bossard M. MSc Double-Dose Versus Standard-Dose Clopidogrel According to Smoking Status Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / M. Bossard 1 2, C. B. Granger, J.-F. Tanguay et. Al // J Am Heart Assoc. – 2017. – V. 6, № 11. – P.1-12.

70. Cacabelos Ramón Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions / Cacabelos, Vinogran Naidoo , Lola Corzo, Natalia Cacabelos , Juan C Carril // *Advances in Pharmacology*. – 2018. - V. 83. – P.155-190
71. Camm A.J. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)/ A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al // *Europace*. – 2010. – V. 12, № 10. – P.1360-1420.
72. Canestaro W.J. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: HuGENet systematic review/ W.J. Canestaro, M.A. Austin, K.E. Thummel // *Genet Med*. – 2014. – V.16, № 11. – P.810-819.
73. Carr D.F. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink/ D.F. Carr, H. O'Meara, A.L. Jorgensen et al. // *Clinical Pharmacology Therapeutics*. – 2013. – V. 94, № 6. – P.695–701.
74. Chen W. Warfarin dose requirements with different genotypes of CYP2C9 and VKORC1 for patients with atrial fibrillation and valve replacement / W. Chen, L. Wu, X. Liu et al. // *Clin Pharmacol Ther*. - . 2017. V. 55, № 2. – P. 126-132
75. Chen Z.M. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z.M. Chen, L.X. Jiang, Y.P. Chen // *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P.1607-1621.
76. Choo E.Ho. Prognosis and the Effect of De-Escalation of Antiplatelet Therapy After Nuisance Bleeding in Patients With Myocardial Infarction / E.Ho. Choo , Ik.Jun. Choi , S. Lim et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. - 2022. - V15, №12. – P.12157
77. Collet J. Cyto-chrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J. Collet, J. Hulot, A. Pena et al. // *Lancet*. – 2009. – V. 373. – P.309–317.
78. Conen D. Epidemiology of atrium fibrillation / D. Conen, S. Osswald, C. Albert // *Swiss Medical Weekly*. – 2009. – V. 39, № 16. – C.346–352.

79. Connolly S.J. Newly Identified Events in the RE-LY Trial / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al. // N Engl J Med. – 2010. – V 363, № 19. – P.1875–1876.
80. Cooper-DeHoff Rhonda M. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. / Rhonda M Cooper-DeHoff, Mikko Niemi, Laura B Ramsey et al. . // Clin Pharmacol Ther. – 2022. - Clin Pharmacol Ther 2022 / - V.111, №5. – P.1007-1021.
81. Cuisset T. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study / T. Cuisset, P. Deharo, J. Quilici et al.// European Heart Journal. – 2017. – № 38. – P.3070-3078.
82. Dans A.L. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)/ A.L. Dans, S.J. Connolly, L. Wallentin et al. // Circulation. – 2013. – V. 127, №5. – P.634-640.
83. Espinoza Clifton. Dual Antiplatelet Therapy in Patients with High Cardiovascular Risk. / Clifton Espinoza and Debabrata Mukherjee. // Heart International. – 2021. – V. 15, № 1. – P. 26–36.
84. European Medicines Agency. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa [press release] [Электронный ресурс]. – 2012. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-updates-patient-prescriber-information-pradaxa>.
85. Evans W.E. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy // Gut. – 2003. – V. 52. – P.10-18.
86. Faergeman O., Duffield E. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in high-risk patients: Results from the ECLIPSE Study / O. Faergeman, F. Sosef, E. Duffield // Atheroscler Suppl. – 2008. – V.111, № 4. – P.219-228.
87. Flaker G. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in pa patients

- with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis / G. Flaker, M. Ezekowitz., S. Yusuf et al. // *Circulation*. – 2014. – V.129, № 9. – P.961-970.
88. Fux R. Rationale and methods of the UNAMET study (dose- and CYP2D6-genotype-dependent adverse drug reactions of metoprolol) – a contribution to quality improvement in pharmacotherapy. / R. Fux, C. Meisner, M. Shwab et al. // *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. – 2004. – V. 98, № 8. – P.689–694.
 89. Gage B.F. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial / B.F. Gage, A.R. Bass, H. Lin // *GAMA*. – 2017. – V. 318, № 12. – P.1115-1124.
 90. Gan G.G. Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations / G.G. Gan, M. E. Phipps, M.T. Lee et al. // *Epub* 2010. – V.90, №6. – P. 635-641.
 91. Giusti B. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis / Giusti B., Gori A.M., R. Marcucci et al. // *Am J Cardiol* 2009. – V. 103, №6. – P.806-811.
 92. Gosling R. Comparison of P2Y12 inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive ‘real-world’ patients / R. Gosling, M. Yazdani, Y. Parviz et al. // *Taylor & Francis*. – 2017. – V.28, № 37. – P.767-773.
 93. Han Benjamin H. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial/ Benjamin H Han, David Sutin, Jeff D Williamson, Barry R Davis, Linda B Piller, Hannah Pervin // *JAMA Intern Med* - 2017 - Jul 1 - V.177. - №7. – P.955-965.
 94. Heidbuchel H. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H.

- Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings et al. // *Europace*. – 2013. – № 15. – P.625-651.
95. Heidbuchel H. Practical guide dabigatran. Guidance for use in particular situations / H. Heidbuchel, V. Thijs, P. Verhamme et al. – 2013.
 96. Herman D. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. / D. Herman, I. Locatelli, I. Grabnar et al. // *Pharmacogenomics*. – 2005. – V. 5, № 3. – P.193-202.
 97. Hermosillo A.J. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? / A.J. Hermosillo, S.A. Spinler // *Ann Pharmacother*. – 2008. – V. 42, №6. – P.790–805.
 98. Hjalmarson A. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction / A. Hjalmarson, J. Herlitz, S. Holmberg et al. // *Circulation*. – 1983. – V.67, № 6, p.2. – P.126-132.
 99. Hohnloser S. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy / S. Hohnloser, D. Pajitnev, J. Pogue et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – V. 50, № 22. – P.2156–2161.
 100. Hulot J.S. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects / J.S. Hulot, A. Bura, M. Azizi et al. // *Blood*. – 2006. – V. 108, № 7. – P.2244-2247.
 101. Isaacs D. Clopidogrel – haemorrhage and haematological disorder / D. Isaacs, C. Lander, J. McNeil et al. // *The Australian Adverse Drug Reactions*. – 2004. – V. 23, № 4. – P.14-15.
 102. Jenny S Guadamuz Global, regional and national trends in statin utilisation in high-income and low/middle-income countries, 2015-2020 /Jenny S Guadamuz , Andrew Shooshtari, Dima M Qato // *BMJ Open*. - 2022 - V 12, № 9.- P. 061350.
 103. Jiang Y. Economic Evaluation of the 2016 Chinese Guideline and Alternative Risk Thresholds of Initiating Statin Therapy for the Management of Atherosclerotic

- Cardiovascular Disease / Y. Jiang, W. Ni // *Pharmacoeconomics*. – 2019. – V. 37, № 7. – P.943-945.
104. Jneid H. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina. Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / H. Jneid, J.L. Anderson, R.S. Wright et al. // *Circulation*. – 2012. – V. 126, № 7. – P.875-910.
 105. Johnson J.A Clinical PharmacogeneticsImplementation Consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. / . Caudle K.E., Gong L., Whirl-Carrillo M., Stein C.M., Scott S.A. et al. // *ClinPharmacol Ther.* - 2017 – V.102, №3. - P 397–404.
 106. Jugrin A.V. The cost-effectiveness of dabigatran etexilate compared with warfarin in the treatment and secondary prevention of acute venous thromboembolism in the UK / A.V. Jugrin, A.V. Ustyugova, M. Urbich et al. // *Value in health*. – 2014. – V.17, № 7. – P 323–686.
 107. Kaddoura Rasha. Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction (B-HFpEF): A systematic review and meta-analysis / Rasha Kaddoura , Vichithranie Madurasinghe , Ammar Chapra, Dina Abushanab, Daoud Al-Badriyeh, Ashfaq Patel // *Curr Probl Cardiol.* - 2024, - V49, №3 – P. 102376
 108. Kirchhof P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – P.2893–2962.
 109. Kjekshus J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics / J. Kjekshus, P. Dunselman, M. Blideskog et al. // *European Heart Journal*. – 2005. – V. 7, № 6. – P.1059-1069.
 110. Larsen T.B. Myocardial Ischemic Events in ‘Real World’ Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin / T.B. Larsen, L.H. Rasmussen, A. Gorst-Rasmussen et al. // *Am J Med*. – 2014. – V. 127, № 4. – P.329–336.

111. Leiter L.A. Efficiency and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolaemia: early results of the POLARIS study / L.A. Leiter, M. Palmer, D. Kallend // *Atherosclerosis*. – 2007. – V. 194, № 2. – P.154-164.
112. Lim Toon Wei Predictors of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: Insights from the GARFIELD-AF and ORBIT-AF registries / Toon Wei Lim , Alan John Camm, Saverio Virdone , Daniel E Singer, Jean P Bassand, Gregg C Fonarow , Keith A A Fox, Michael Ezekowitz, Bernard J Gersh, Gloria Kayani, Elaine M Hylek , Ajay K Kakkar, Kenneth W Mahaffey, Karen S Pieper, Eric D Peterson, Jonathan P Piccini // *Clinical Cardiology* – 2023. - №11 – P. 1398-1407.
113. Lip G. Y-H. Atrial fibrillation and stroke prevention: 25 years of research at EP Europace journal / G. Y-H. Lip , M. Proietti , T. Potpara et al. // *Europace*. - . 2023. – V. 25, № 9. – P. 226.
114. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon // *European Heart Journal*. – 2013. – № 34. – P.2159-2219.
115. Mega J. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes / J. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott et al. // *Circulation*. – 2009. – V. 119, № 19. – P.2553-2560.
116. Mega J.L. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease / J.L Mega, W. Hochholzer, A.L. Frelinger 3rd [et al.] // *JAMA*. – 2011. – V. 306, № 20. – P.2221-2228.
117. Mega J.L., Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic. / Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. // *Lancet*. 2010. – T. 376(9749): 1312-9.

118. Meloche M. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis/ M. Meloche, M. Khazaka, I. Kassem et al. // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2020. – V.86, № 6. – P.1015-1033.
119. Mukherjee D. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality on patients with acute coronary syndromes / D. Mukherjee, J. Fang, S. Chetcuti et al. // *Circulation*. – 2004. – V. 109, № 6. – P.745-749.
120. Murray C. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: global burden of disease study / C. Murray, A. Lopez // *Lancet*. – 1997. – V. 349. – P.1436–1442.
121. Neville F. The Metabolism of Clopidogrel: CYP2C19 Is a Minor Pathway // *Clin Pharmacol*. – 2016. – V. 56, № 12. – P.1474-1483.
122. Owen R.P. VKORC1 Pharmacogenomics summary / R. P. Owen, L. Gong, H. Sagreiya et al. // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – V. 20, № 10. – P.642-44
123. Pereira N.L. Clopidogrel Pharmacogenetics—state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study / N. L. Pereira, C. S. Rihal, D. So et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2019. – V. 12, № 4. – P.1-11.
124. Pitřha J. Statin therapy in elderly patients / J. Pitřha, E. Topinková, V. Bláha et al. // *Vnitr Lek*. – 2018. – V. 64, № 11. – P.1021-1027.
125. Pitt B. Acute coronary syndromes do not lower lipid levels / B. Pitt, J. Loscalzo, J. Ycas et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – V. 47. – P. 323.
126. Pollare T. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors / Pollare T., Lithell H. // *Diabetes Care*. – 1991. – V. 14. – P.39–47.
127. Poulussen F.C.P. The effect of the CYP2D6 genotype on the maintenance dose of metoprolol in a chronic Dutch patient population. / F.C.P. Poulussen, B.J. Peters, K H. Hua et al. // *Pharmacogenet Genomics*. – 2019. – V. 29, № 7. – C.179-182
128. Pourdeyhimi N. Warfarin - induced skin necrosis / N. Pourdeyhimi, Z. Bullard // *Hosp Pharm*. – 2014. – V. 49, № 11. – P.1044-1048.

129. Pourgholi BSc Leyla. Gene polymorphisms and the risk of warfarin-induced bleeding complications at therapeutic international normalized ratio (INR) / Leyla Pourgholi BSc, Hamidreza Goodarzynejad MD, Ali Mandegary PhD , Shayan Ziaee MSc, Azita Hajhosseini Talasaz PhD, Arash Jalali PhD, Mohammadali Boroumand MD. // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2016. – V. 309. – P. 37-43
130. Priori S.G. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. / S.G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist et al. // *Eur Heart J*. – 2001. – V. 22, № 16. – P.1374–1450.
131. Roskell N. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network metaanalyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate / N. Roskell, G. Lip, H. Noack et al. // *Thromb Haemost*. – 2010. – V. 104, №6. – P.1106-1115.
132. Sabatine M.S. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson et al // *N Engl J Med*. – 2005. – T. 352, № 12. – P.1179-89.
133. Sangkuhl K. PharmVar GeneFocus: CYP2C9 / K. Sangkuhl, K. Claudio-Campo , L.H. Cavallari et al. // *Clin Pharmacol Ther*. – 2021. – V.110, № 3. – P.662-676.
134. Schuster H. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I trial. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study / H. Schuster, P.J. Barter, S. Stender et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – V. 147, № 4. – P.705-713.
135. Sewright K.A. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology / K.A. Sewright, P.M. Clarkson, P.D. Thompson // *Curr Atheroscler Rep*. – 2007. – № 9. – P.389–396.
136. Sibbing D. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing, D. Aradi, C. Jacobshagen et al. // *Lancet*. – 2017. – P.1747–1757.

137. Sirotkina O.V. Clinical value of allelenvariants of cytochrome CYP2C9 gene for anticoagulation therapy with warfarin / O.V. Sirotkina, A.S. Ulitina, A.E. Taraskina et al. // Kardiologiya. – 2005. – V. 45, № 4. – P.61-63
138. Sirwi A. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB-containing lipoproteins / A. Sirwi, M. Hussain. // Journal of Lipid Research. – 2018. – V.59., №7. – P.1094-1102.
139. Sørensen R. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study / R. Sørensen, G. Gislason, C. Torp-Pedersen et al. // BMJ Open. – 2013. – V.3, № 5. – C.1-9.
140. Strandberg T.E. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients / Curr Atheroscler Rep. – 2019. – V. 21, №8. – P.28.
141. Taguchi M. Effect of CYP2D6*10 on pharmacokinetic variability of routinely administered metoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients / M. Taguchi, T. Nozawa, T. Kameyama et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003. – V.59 №5-6. – P.385-388.
142. Turner R.M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components / R.M. Turner, M. Pirmohamed // J Clin Med. – 2019. – V. 9, №1. – P.22.
143. Vasilyev F.F. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population / F.F. Vasilyev, D.A. Danilova, V.S. Kaimonov et al. // Res Pharm Sci. – 2016.– V.11, № 3. – P.259-264.
144. Wuttke H., Rau T., Heide R. et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poormetabolizers among patients with meto-prolol-associated adverse effects. // ClinPharmacol Ther. – 2002. – V. 72, № 4. – P.429-437.
145. Yang G.P. Lack of effect of genetic polymorphisms of SLCO1B1 on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients / G.P. Yang, H. Yuan, B. Tang et al. // Acta Pharmacol Sin. – 2010. – V. 31, № 3. – P.382–386.
146. Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary

- syndromes / S. Yusuf, S.R. Mehta, F. Zhao et al. // N Engl J Med. – 2003. – V. 107, № 7. – P.966-972.
147. Zhao W. The Benefits and Risks of Statin Therapy in Ischemic Stroke: A Review of the Literature / W. Zhao, Z.-J. Xiao, S.-P. Zhao. // Neurol India. – 2019. V. 67, № 4. – P.983-992.
148. Zhou S-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance/ S.F. Zhou // Clin Pharmacokinet. – 2009. – V. 48, № 11. – P.689-723.