

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 (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич - доктор медицинских наук., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шаталова Ольга Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится « 20 » ноября 2024 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России www.rmaro.ru

Автореферат разослан « » 2024 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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% (А.Л. Camm, 2010; CL Lai, 2017). Только 26,3% больных с фибрилляцией предсердий, с диагнозом ишемического инсульта, принимали антикоагулянты (из них 70% — прямые оральные антикоагулянты, 30% — варфарин) (Е.В. Тавлуева, 2022). Вместе с тем, выявлено, что генетические особенности человека могут определять чувствительность пациента к оральным антикоагулянтам, обуславливают величину поддерживающей дозы препарата (J.A. Johnson, 2017). 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 (В.Г. Кукес, 2014).

По данным автоматизированной системы «Фармаконадзор», за 2009-2019 годы 65,7% сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина были связаны с возникновением различных кровотечений. При этом 4,9% всех сообщений о нежелательных реакциях при приеме варфарина поступило в связи со смертельными исходами (Б.А. Хапаев, 2020). Полиморфизмы генов изофермента *CYP2C9* и комплекс эпоксид-редуктазы витамина К (*VKORC1*) влияют на 30-50% вариабельности дозировки варфарина (Е.С. Кропачева, 2015). 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 (К.Б. Мирзаев, 2015).

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 (S.F. Zhou, 2009).

Белком-транспортером, полиморфизм гена которого также обладает большой клинической значимостью, является OATP1B1. Установлено, что носительство аллельного варианта *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) достоверно ассоциировано с повышенным риском развития статин-индуцированной миопатии (F. Carr, 2013).

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 дабигаатрана.

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 проблемы

В настоящее время продолжается активное изучение роли генетических маркеров в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Нередко наблюдаемая вариабельность фармакологического ответа вследствие индивидуальных различий в скорости биотрансформации на уровне изоферментов цитохрома P-450 находит отражение, в том числе, и на популяционном уровне. В России вопрос этнической чувствительности к лекарственным препаратам нашел отражение в ряде работ отечественных авторов (В.Г. Кукес, 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 (BF Gage, 2017). Различная частота носительства медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 показана в российских исследованиях у чукчей, эвенков, 3% и 9%, 3 и 7% соответственно (В.Г. Кукес, 2024). Вариация CYP2C19*2, по данным проанализированных исследований, была выше среди представителей монголоидной расы. Изучена частота данного генотипа среди казахов (Б.А. Ералиева, 2020).

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 исследования

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 по аллельным вариантам генов *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, клопидогрелом, 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 для оптимизации в данном регионе фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, которые характеризуются высокими показателями смертности и частотой осложнений, а также для профилактики ятрогенных поражений внутренних органов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к данным лекарственным препаратам.

Методология и методы исследования

Теоретической базой диссертационного исследования являются ранее проведенные исследования, установившие ассоциацию полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CES*, *SICO1B1* 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 автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ отечественной и зарубежной литературы, определение актуальности темы диссертационного исследования и степени ее разработанности; определение цели и задач исследования, набор пациентов после оценки соответствия критериям включения и исключения, набор биоматериала и участие в проведении генотипирования *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 результатов диссертационной работы

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: в исследование было включено 287 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 в рамках проспективного фармакогенетического исследования, 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 ГБОУ 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 им. М.К. Аммосова (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) 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 диссертации в открытой печати опубликовано 10 научных работ в том числе 5 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016611505).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 148 источников: 57 отечественных и 91 иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах, содержит 50 таблиц и 23 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 ГАУ 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 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 первом приеме в ЦПМ и в динамике на фоне приема варфарина.

Первый этап работы — ретроспективный. Проведен статистический анализ 179 амбулаторных карт пациентов (якутов (саха) и этнических русских), планирующих или принимающих варфарин; 32 амбулаторных карт пациентов, принимающих бисопролол, и 76 амбулаторных карт 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. 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. На 2–5 визитах выполнялся сбор анамнеза на наличие кровотечений, контроль МНО за период наблюдения у пациентов, принимающих варфарин. С целью определения частот *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2C19*, *CES1*, *SLCO1B1* использовались регистры Центра персонализированной медицины РКБ №3 и ФГБОУ ДПО РМАНПО.

На втором этапе работы исследованы данные и проведено фармакогенетическое тестирование с целью определения частоты распространенности в процентном соотношении аллелей и генотипов 108 пациентов, принимающих метопролол, 179 пациентов, принимающих варфарин, 1147 пациентов, принимающих статины, 411 пациентов, принимающих клопидогрел и 422 пациента, принимающих дабигатран в рамках фармакоэпидемиологической части.

В 3 главе описывается популяционная часть исследования: этническая чувствительность к терапии варфарином и β-блокаторами – метопрололом и бисопрололом путем сравнения поддерживающих доз у якутов (саха) и этнических русских; ассоциация носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6* с величинами подобранных доз варфарина и метопролола, бисопролола соответственно; прогнозирование поддерживающих доз варфарина, бисопролола и

метопролола у якутов (саха) и этнических русских; частоты носительства 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; эффективность внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по таким параметрам как востребованность, приверженность, отношения врачей и пациентов.

Клиническая характеристика больных и методы исследования

– Основные группы этнических якутов (саха): 84 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий перед назначением или принимающих варфарин; 19 пациентов с ИБС, принимающих бисопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 34 пациента с ИБС, принимающих метопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 76 пациентов с гиперлипидемиями IIa и IIb типа по Фредриксону на терапии статинами; 161 пациент с ИБС, принимающих метопролол или бисопролол (исследование с целью изучения распространенности генотипов *CYP2D6*); 289 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран; 268 пациентов с диагнозом ОКС, принимающих клопидогрел. Контрольная группа этнических русских: 95 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин; 13 пациентов с ИБС, принимающих бисопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 42 пациента с ИБС, принимающих метопролол (исследование с целью сравнения поддерживающей дозы); 1071 пациент с гиперлипидемиями IIa и IIb типа по Фредриксону; 133 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий или после ортопедического оперативного лечения, принимающих дабигатран; 150 пациентов, планирующих принимать бисопролол, метопролол (исследование с целью изучения распространенности генотипов *CYP2D6*); 143 пациента с ОКС, планирующих или принимающих клопидогрел.

Критерии включения: подтвержденный диагноз неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов, принимающих варфарин; наличие ишемической болезни сердца у пациентов, лечившихся метопрололом или бисопрололом; гиперлипидемия IIa и IIb типа по Фредриксону у пациентов, принимающих статины; неклапанная фибрилляция предсердий, эндопротезирование крупных суставов у пациентов, принимающих дабигатран; наличие ИБС со стентированием коронарных сосудов у пациентов, принимающих клопидогрел.

Критерии невключения: наличие противопоказаний к применению варфарина, дабигатрана, клопидогреля, метопролола и статинов (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных

Терапия лекарственными препаратами	Нац.	Пол		р	Ср. возраст, лет	р	Критерии включения	Критерии исключения
		муж.	жен.					
Варфарин	рус	41 (43,16%)	54 (56,84%)	0,36	64,6±13,4	0,06	– Неклапанная фибрилляция предсердий	– Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата – Острое кровотечение – Беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности) – Тяжелые заболевания печени или почек
	саха	42 (50,00%)	42 (50,00%)		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
	саха	8 (42,11%)	11 (57,89%)		71,3±1,8			
Метопролол	А	рус	25 (59,52%)	0,07	67,2±1,1	0,19	– Гиперлипидемия IIa и IIb типа по Фредриксону – Планирование терапии статинами	– Семейная гиперхолестеринемия
		саха	13 (38,23%)		66,5±2,1			
	Б	рус	58 (62,36%)	0,08	67,1±9,1	0,06		
		саха	54 (50%)		54 (50%)			
Статины	рус	548 (51,17%)	523 (48,83%)	0,98	57,9±11,1	0,12	– Гиперлипидемия IIa и IIb типа по Фредриксону – Планирование терапии статинами	– Семейная гиперхолестеринемия
	саха	39 (51,32%)	37 (48,68%)		62,1±11,9			
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
	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
	саха	142 (49,13%)	147 (50,87%)		61,9±14,7			

А — с целью сравнения подобранной дозы

Б — с целью изучения распространенности генотипов CYP2D6.

Во всех группах между этническими группами не было различий по полу и возрасту

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.

Якуты (саха), планирующие принимать варфарин имели сопутствующие заболевания: хроническую сердечную недостаточность $n=34$ (40,48%), гипертоническую болезнь $n=21$ (25%), ишемическую болезнь сердца $n=15$ (17,86%), сопоставимые с частотой сопутствующих заболеваний у этнических русских таких как хроническая сердечная недостаточность $n=50$ (52,63%), $p=0,10$; артериальная гипертензия $n=18$ (18,95%), $p=0,33$; ишемическую болезнь сердца $n=13$ (13,68%), $p=0,43$.

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

У пациентов, принимающих метопролол, наиболее распространенными были гипертоническая болезнь (ГБ) у якутов (саха) и этнических русских $n=26$ (76,47%) vs $n=33$ (78,57%) соответственно ($p=0,82$), 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%) ($p=0,54$), которые были сопоставимы.

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*, *rs9923231* гена *VKORC1*2*, *rs4244285*2*, *rs4986893*3* гена *CYP2C19*, *rs4149056* гена *SLCO1B1*, *rs2244613* гена *CES1* выявлялось методом полимеразно-цепной реакции.

Проведено проспективное анкетирование с целью оценки особенности внедрения фармакогенетического тестирования для персонализации терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по таким параметрам как востребованность, приверженность, отношение врачей. В анкетировании участвовали 34 женщины, 8 мужчин. Анкетирование проводилось в медицинских организациях, где имеется фармакогенетическое тестирование — исследуемая группа и в медицинских организациях, где отсутствует фармакогенетическое тестирование — контрольная группа.

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.

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 критерий 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.

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

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

Подобранная доза метопролола у пациентов якутов (саха) и этнических русских не различалась: 50 (25,0–100,0) мг/сутки vs 50 (25,0–50,0) мг/сутки ($p = 0,95$).

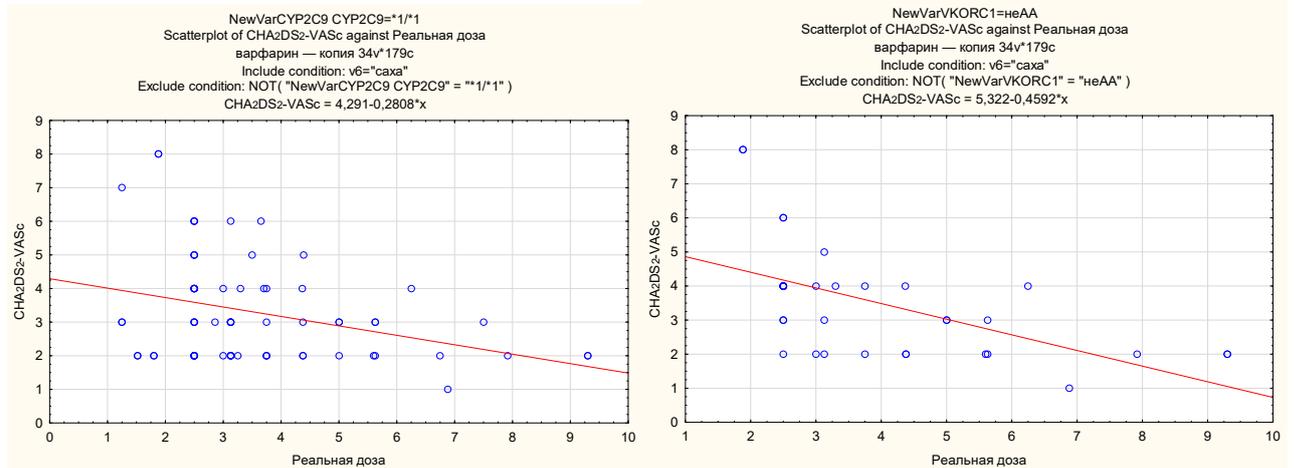
Увеличение МНО > 3 ед. при неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов, принимающих варфарин, отмечалось статистически значимо выше у якутов (саха) — 28,57% ($n = 24$), чем у этнических русских — 11,58% ($n = 11$) ($p = 0,004$). Эпизоды увеличения МНО у якутов (саха) были статистически незначимы при генотипе *CYP2C9* *1/*2 ($p = 0,68$). По *VKORC1* эпизоды увеличения МНО > 3 , у якутов (саха) несущих аллель *AA* — $n = 13$ (26,00%) по сравнению с пациентами, несущими аллели *GA* — $n = 9$ (30,00%) и *GG* — $n = 2$ (50%), также выявили статистически незначимые различия ($p = 0,58$). У этнических русских увеличение МНО > 3 по генотипам *CYP2C9* и *VKORC1* статистически незначимо отмечалось у медленных метаболизаторов ($p = 0,31$ и $p = 0,28$).

Якуты (саха) и этнические русские по шкале CHA_2DS_2-VASc ($p = 0,09$) и шкале $HAS-BLED$ ($p = 0,53$) были сопоставимы. Корреляционный анализ Спирмена показал, что между дозой варфарина и шкалой $CHADS_2-VASc$ у якутов (саха) имеется обратная корреляция ($r_{sp} = -0,33$; $p = 0,002$) в отличие от этнических русских ($r_{sp} = -0,04$; $p = 0,66$) (рисунок 1А). Корреляция между дозой и шкалой CHA_2DS_2-VASc у якутов (саха) выявлена в генотипах *CYP2C9* 1/1 ($r_{sp} = -0,26$; $p = 0,03$) и *VKORC1-G3673A(GA/GG)* ($r_{sp} = -0,65$; $p = 0,000038$) (рисунок 1Б).

При приеме варфарина геморрагические осложнения близко к статистической значимости встречались на 9,92% чаще у якутов (саха), по сравнению с этническими русскими ($p = 0,005$). Они включали 14 случаев (35,71%) 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 (15,79%).

С развитием геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином статистически незначимо ассоциировалось носительство генотипа *CYP2C9**1/*3 у

якутов (саха) — 2 случая (28,57%), а также *VCORC1(AA)* — 9 случаев (18%) и *VCORC1(GA)* — 5 случаев (16,67%), $p=0,65$. Статистически незначимо у 6 пациентов (25%) кровотечения у якутов (саха) развилось при $MHO>3$ ($p=0,19$). У этнических русских статистически незначимо ($p=0,82$) у 1 пациента (9,09%).



А

Б

Рисунок 1 – А) Корреляционная взаимосвязь между дозой варфарина и шкалой CHADS2 у якутов (саха) Б) Корреляция между дозой варфарина и шкалой CHADS2-VASc носителей генотипов *CYP2C9 1/1*, *VKORC-G3673A(GA/GG)* у якутов (саха)

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

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

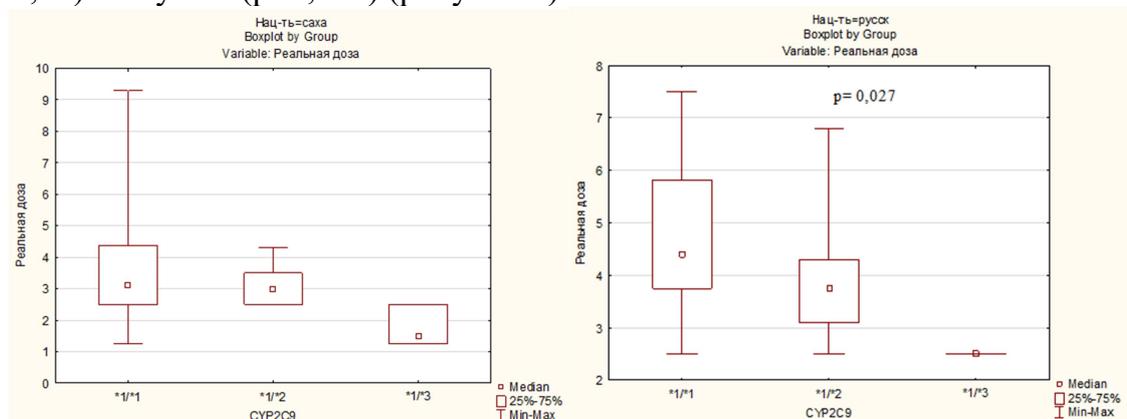


Рисунок 2 – Распределение медианы доз варфарина между генотипами *CYP2C9* у якутов (саха) и этнических русских

Полиморфизм *VKORC1-1639G>A* характеризуется различной подобранной дозой у якутов (саха): носители генотипа *VKORC-G3673A(AA)* (n=50) получали наименьшую дозу — 2,68 (2,5-3,5) мг/сутки по сравнению с носителями генотипов *VKORC-G3673A(GA)* (n=30) — 3,13 (2,5–5,0) мг/сутки и *VKORC-G3673A (GG)* (n=4) — 5,9 (2,5–9,3) мг/сутки статистически незначимо (p=0,06).

Для «выхода» на малые дозы с учетом носительства аллелей *VKORC1*, мы объединили 2 группы носителей аллелей *GA* и *GG*, учитывая малый процент носительства аллеля *GG* (4,8%) в популяции. По *VKORC1-1639G>A* подобранная доза у якутов (саха) различалась статистически значимо у носителей генотипа *VKORC-G3673A(AA)* (n=50), которые имели наименьшую дозу 2,68 (2,5–3,5) мг/сутки по сравнению с носителями объединенных генотипов: *VKORC-G3673A(GA/GG)* (n=34) — 3,13(2,5–5,0) мг/сутки (p=0,02) (таблица 2).

Таблица 2

Зависимость подобранной дозы от генотипов полиморфного маркера *G(1639)A* 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
p=0,02				

В группе пациентов этнических русских гена *VKORC1-1639G>A* у носителей генотипа *VKORC-G3673A(AA)* (n=13) подобранная доза различалась статистически незначимо 3,75 (2,5–3,75) мг/сутки от носителей *VKORC-G3673A(GA)* (n=50) — 4,34 (3,75–5,0) мг/сутки и носителей генотипа *VKORC-G3673A (GG)* (n=32) — 4,56 (3,75–6,52) мг/сутки (p=0,1). Для «выхода» на малую дозу мы объединили носителей генотипов *VKORC-G3673A(GA)* и *VKORC-G3673A (GG)* в одну группу. В группе пациентов этнических русских по *VKORC1* у носителей генотипа *VKORC-G3673A(AA)* (n=13) подобранная доза была статистически значимо ниже 3,75 (2,5–3,75) мг/сутки по сравнению с генотипами объединенной группы *VKORC-G3673A(GA/GG)* (n=82) — 4,34 (3,75–5,6) мг/сутки (p=0,04) (таблица 3).

Таблица 3

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 25 мг/сутки	Квартиль 75 мг/сутки
<i>VKORC1 AA</i>	13	3,75	2,5	3,75
<i>VKORC1 GA+ GG</i>	82	4,34	3,75	5,6
p=0,04				

Оценена зависимость дозы биспролола и метопролола от носительства полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6*. Биспролол получали 32

пациента, из них 6 были носителями полиморфного маркера *G1846A*. При сравнении подобранной дозы препарата в этих двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни было обнаружено достоверное различие ($p=0,04$). Выявлено, что у пациентов-носителей полиморфного маркера *G1846A* доза бисопролола была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (ОШ 11,25; 95% ДИ 1,124-112,6; $p=0,0289$). При сравнении подобранной дозы препарата в двух группах с помощью U-критерия Манна-Уитни статистически значимого различия обнаружено не было ($p=0,1566$). Также не было достоверно установлено, что у пациентов-носителей полиморфного маркера *C100T* доза бисопролола была меньше, чем в контрольной группе ($p=0,2439$) (таблица 4). Статистически значимых различий в дозе препарата у русских и якутских пациентов - носителей полиморфных маркеров *G1846A* и *C100T* гена *CYP2D6* получено не было, $p=0,5758$.

Таблица 4

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

Полиморфный маркер	$\leq 2,5$ мг/сутки	$> 2,5$ мг/сутки	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			
<i>CYP2D6*10(C100T)</i>					
<i>CT</i>	6	4	0,2439	3,214	0,681–15,164
<i>CC</i>	7	15			
<i>CYP2D6*4(G1846) + CYP2D6*10(C100T)</i>					
<i>1846GA+100CT</i>	8	4	0,03	6	1,248–28,851
<i>1846GG+100C</i>	5	15			

У якутов (сахы), носителей генотипа *GG* ($n=22$) подобранная доза метопролола 50 (25,00-50,00) мг/сутки не различалась от дозы у носителей *GA* ($n=12$) 50 (37,5–50) мг/сутки ($p=1,0$), так же, как и у носителей *CT* ($n=14$) с дозой 50 (25,0-50,0) мг/сут. и носителей *CC* ($n=20$) с дозой в 50 (25,0–100,0) мг/сутки ($p=0,6$).

Этнические русские не показали различия в подобранных дозах метопролола по генотипам: носители *GG* ($n=33$) с дозой 50 (50–50) мг/сутки ($p=0,25$) и носители *GA* ($n=9$) с дозой 50 (50–50) мг/сутки ($p=0,25$), *CT* с дозой 50 (25,0–50) мг/сутки и *CC* с дозой 50 (37,5–50) мг/сутки ($p=0,3$).

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

Мы объединили группы с низкими дозами для прогнозирования подобранной дозы варфарина у пациентов по генотипам *CYP2C9*: **1/*2* (7 пациентов) и **1/*3* (7 пациентов). У якутов (сахы) с генотипом *CYP2C9*1/*1* менее поддерживающей дозы

варфарина 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 более 3,00 мг/сутки — *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* — $n=1$ (7,14%), *CYP2C9*1/*1* — $n=30$ (42,86%). Носительство генотипов *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* у якутов (саха) со специфичностью 97% прогнозирует выход на низкие (менее 3,0 мг/сутки) дозы варфарина (PPV 93%, NPV 43%, ОШ 9,8; 95% ДИ 1,2-213,6; $p=0,03$). Поддерживающая доза варфарина у этнических русских $\leq 4,3$ мг/сутки при объединенных генотипах *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* — $n=18$ (78,26%), при генотипе *CYP2C9*1/*1* — $n=21$ (29,17%); поддерживающая доза $>4,3$ мг/сутки при объединенных генотипах *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* — $n=5$ (21,74%), при генотипе *CYP2C9*1/*1* — $n=51$ (70,83%) ($p=0$). У этнических русских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий прогноз меньшей дозы варфарина со специфичностью 97% зависит от носительства генотипа *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* (PPV 78%, NPV 71%; ОШ=8,74; 95% ДИ 2,6–31,3; $p=0,0007$). Статистически значимых различий ассоциации генотипов *CYP2C9*1/*2* и **1/*3*, с дозой варфарина менее средней, у якутов (саха) и этнических русских пациентов не выявлено ($p=0,48$).

При объединении пациентов в 2 группы для оценки прогноза назначения поддерживающей дозы варфарина по *VKORC1* у якутов (саха) в группе *VKORC-G3673A(AA)* получали поддерживающую дозу варфарина $\leq 3,0$ мг/сутки 38 больных (76%), в группе *VKORC-G3673A(GA/GG)* — 15 (44,12%); дозу варфарина $>3,0$ мг/сутки в группе *VKORC-G3673A(AA)* получали 12 пациентов (24%), в группе *VKORC-G3673A(GA/GG)* — 19 (55,88%). В текущем исследовании носительство гомозиготы *A/A VKORC1* прогнозирует назначение более низкой дозы варфарина (PPV=76%; NPV=56%; ОШ=4,0; 95% ДИ 1,4–11,5; $p=0,07$). Для прогнозирования подобранной дозы 4,3 мг/сутки и менее по *VKORC1* у этнических русских были сформированы 2 группы пациентов с генотипами *VKORC-G3673A(AA)* и *VKORC-G3673A(GA/GG)*. В группе пациентов этнических русских с генотипом *VKORC-G3673A(AA)* получали дозу варфарина 4,3 мг/сутки и менее — $n=10$ больных (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 (PPV=77%, NPV=65%; ОШ=6,4; 95% ДИ 1,4–30,6; $p=0,019$). 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).

Генотип *GG* по *CYP2D6*4 (G1846)* ассоциировался с дозой бисопролола более 2,5 мг/сутки, а генотип *GA* — с дозой $\leq 2,5$ мг/сутки. Носительство генотипа *GA* со специфичностью 96% прогнозирует подбор малой дозы (PPV=83%; ОШ 11,25; 95% ДИ 1,124-112,6; $p = 0,0289$;). Генотипы *CT* и *CC* по *CYP2D6*10 (C100T)* с дозой не ассоциируются ($p>0,05$).

Различий в подобранной дозе метопролола между якутами и этническими русскими по генотипам не выявлено: у носителей *GG* (64,71% vs 78, 57%, $p=0,18$), *GA* (35,29% vs 21,43%, $p=0,18$); *CT* (12,50 vs 13,16%, $p=0,94$ *CC* (87,50% vs 87,50, $p=0,94$).

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

Изучение частот аллелей *CYP2C9* и *VCORC1* якутов (саха) и этнических русских. Выявлены различия в распределении полиморфизмов гена *CYP2C9* у якутов (саха) и русских (рис.3).

Количество пациентов составило по генотипу *CYP2C9**1/*1 — 70 (83,33%), *CYP2C9**1/*2 — 7 (8,33%) и *CYP2C9**1/*3 — 7 (8,33%). У этнических русских: *CYP2C9**1/*1 — 72 (76%), *CYP2C9**1/*2 — 21 (22%) и *CYP2C9**1/*3 — 2 (2%). Различия в частоте носительства медленных аллельных вариантов гена *CYP2C9* среди этнических групп якутов (саха) и русских выявлено по *CYP2C9**1/*2 — 8,33% vs 22% и по *CYP2C9**1/*3 — 8,33% vs 2%, соответственно ($p=0,01$).

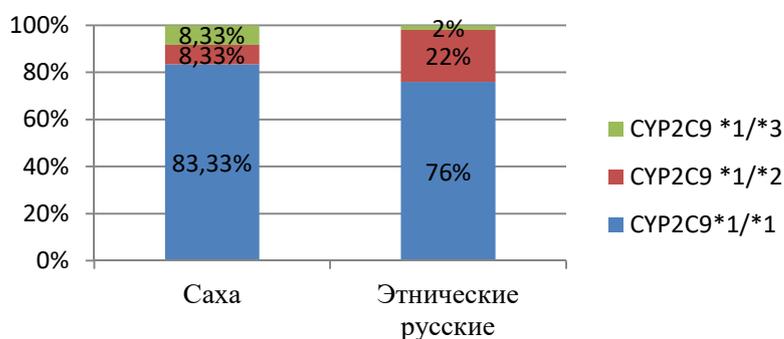


Рисунок 3 – Распределение полиморфизмов гена *CYP2C9* в исследуемых группах, %

Распространенность генотипов *VKORC1* составила в популяции якутов (саха): *GA* — 30 (35,7%), *GG* — 4 (4,3%), *AA* — 50 (60%). Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди-Вайнберга не наблюдалось ($p=0,22$). В группе этнических русских частота генотипов составляла: *GA* — 50 человек (52,6%), *GG* — 32 (33,7%) и *AA* — 13 (13,7%); отклонений от закона Харди-Вайнберга не выявлено ($p=0,6$) (рисунок 4).

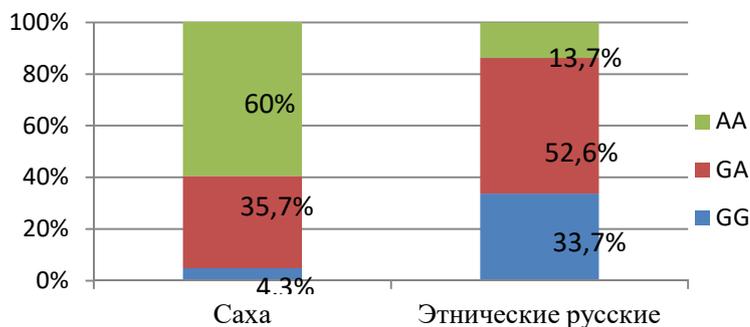


Рисунок 4 – Распределение полиморфизмов гена *VKORC1* в исследуемых группах, %

Изучение частот распределения аллелей *SLCO1B1* у якутов (сах) и этнических русских с гиперлипидемией. В результате генотипирования у этнических русских по аллельному варианту *SLCO1B1**5 у 665 (62%) из 1071 пациента установлен генотип *TT*, у 346 (32%) — генотип *TC* и у 60 (6%) — генотип *CC*. Частота *521T*-аллеля составляла 0,78, *521C*-аллеля — 0,22. Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди–Вайнберга не наблюдалось ($p=0,21$). При генотипировании якутов (сах) из 76 обследованных у 62 (82%) был обнаружен генотип *TT*, у 11 (14%) — генотип *TC* и у 3 (4%) — генотип *CC*. Частота *521T*-аллеля составляла 0,89, *521C*-аллеля — 0,11. Статистически значимых отклонений в распределении генотипов от закона Харди–Вайнберга не наблюдалось ($p=0,077$). При сравнении с этническими русскими распространенность *T*- и *C*-аллелей по *SLCO1B1* в 1-й и 2-й группах выявила статистически значимо более высокую распространенность *C*-аллеля в русской популяции — 0,22, ответственного за риск развития миопатии по сравнению с популяцией якутов (сах) — 0,11 (ОШ=3,4; чувствительность 99% $p=0,0028$). Встречаемость *T*-аллеля была выше в якутской популяции частота *521T*-аллеля составляла 0,11 (135 пациентов) (PPV-96%; ОШ=2,5; специфичность — 97%, $p=0,013$).

Изучение частот распределения аллелей *CES1* у якутов (сах) и этнических русских, принимающих дабигатран. Распределение по генотипам *CES1* (*rs2244613*) у пациентов якутской национальности оказалось следующим: $n=98$ (33,9%) носителей генотипа *GG*, $n=131$ (45,3%) — *GT* и $n=60$ (20,8%) — *TT*. Распределение генотипов подчиняется закону Харди-Вайнберга ($p=0,56$). В группе этнических русских у 133 пациентов *GT* — $n=58$ (43,6%), *GG* — $n=22$ (16,5%), *TT* — $n=53$ (39,9%) также соблюдалось соответствие вышеуказанному закону ($p=0,38$). В популяции этнических русских доказано, что генотип *TT* встречался чаще, чем у якутов (сах) ($p=0,000016$). Распределение с учетом минорного аллеля *T* среди русских составило *GG* — 22 (16,54%), *GT+TT* — 111 (83,46%); среди якутов (сах): *GG* — 98 человек (33,91%), *GT+TT* — 191 человек (66,09%) ($p=0,00024$). Аллель *T* статистически значимо встречается чаще у этнических русских.

Изучение частот распределения аллелей *CYP2C19* у якутов (сах) и этнических русских с острым коронарным синдромом представлено на рисунке 5.

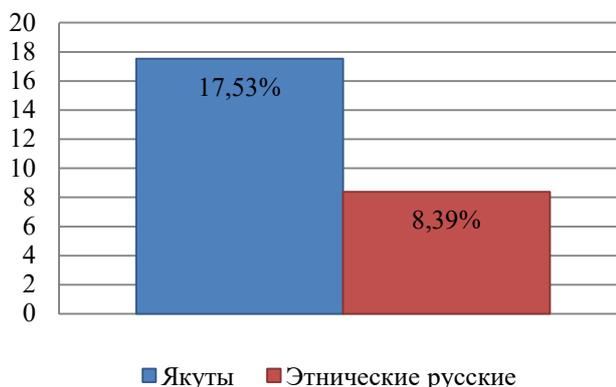


Рисунок 5 – Частота встречаемости полиморфизма гена *CYP2C19**2 среди якутов и этнических русских, %

В обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди-Вайнберга по распределению аллелей и генотипов *CYP2C19**2 в популяции якуты (сах), $p=0,08$;

этнические русские, $p=0,99$); *CYP2C19*3* (якуты (сах), $p=0,5$; этнические русские, $p=0,66$). Зависимость от этнической категории *CYP2C19*2* более выражена у якутов (сах), чем у этнических русских. При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* у больных с ОКС из этнической группы русских и якутов (сах), частота *CYP2C19*2* в группе якутов (сах) оказалась выше, по сравнению с пациентами русской этнической группы (17,53% и 8,39%, ОШ=2,6; чувствительность — 88%; $p=0,0004$).

Сравнивая частоту распределения аллели *CYP2C19*3* у якутов (сах) и этнических русских с ОКС, статистически значимой разницы в частоте носительства не обнаружено (3,92% и 3,5%, $p=0,76$).

Изучение частот распределения аллелей *CYP2D6* у якутов (сах) и этнических русских, принимающих в-блокаторы (бисопролол, метопролол). При изучении частоты аллелей *CYP2D6* в обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди–Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции ($p>0,05$). При генотипировании пациентов с ИБС этнической русской и якутской групп статистически значимой разницы в частоте распространенности полиморфных маркеров *G1846A* (10,8 vs 10,2; $p=0,871$) и *C100T* (16,1 vs 16,2; $p=1$) обнаружено не было.

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

Врачи медицинских организаций, где применяется фармакогенетическое тестирование (ФГТ), в подавляющем большинстве считали такое исследование полезным (22 чел. (96%); ДИ95% 87,3 - 100), затруднились 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. 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%; ДИ95% 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%; ДИ95% 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 ($p=0,0001$).

Ответили на вопросы анкеты для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 62% женщин и 50% мужчин, по полу и возрасту группы были сопоставимы ($p=0,8$). 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.

В заключении обобщены результаты исследования. Установлено, что подобранная доза варфарина у этнических русских была намного выше, чем у якутов (саха), определены ассоциации определенных генотипов с малой подобранной дозой варфарина у якутов (саха). Выявленные особенности распространенности клинически значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, среди различных этнических групп якутов (саха) и этнических русских, являются основой персонализации фармакотерапии социально значимых заболеваний в данном регионе и профилактики ятрогенных поражений внутренних органов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к лекарственным препаратам.

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 ($p=0,00001$). 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 (PPV=93%; NPV=43%; ОШ=9,8; 95% ДИ 1,2–213,6; $p=0,03$). 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* – 8,33% 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% соответственно, $p=0,0004$); 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 (ДИ 95% 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-сосудистым 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 K и β -блокаторов целесообразно руководствоваться установленными безопасными дозами препаратов в зависимости от этнической принадлежности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Установленная в результате проведенного исследования этническая чувствительность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к терапии антагонистами витамина K 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 использоваться 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ **Публикации в изданиях, индексируемых в международной базе данных** **SCOPUS**

1. **Chertovskikh Y.V.** VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha / **Y.V. Chertovskikh**, E.U. Malova, N.R. Maksimova, N.V. Popova, D.A. Sychev // International journal of risk & safety in medicine. – 2015. – № 27. – P.7–18.
2. **Chertovskih Y.V.** Allele frequencies of CYP2D6, CYP3A5 and DPYD genes polymorphisms in the healthy Yakut population / F.F. Vasilyev, D.A. Danilova, V.S. Kaimonov, N.R. Maksimova, **Y.V. Chertovskih** // Current Pharmacogenomics and Personalised Medicine. – 2016. – V. 14, № 1. – P. 50-55.
3. **Chertovskikh Y.V.** The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia Sychev D.A., Shuev G.N. / **Y.V. Chertovskikh**, N.V. Maksimova, A.V. Grachev, O.A. Syrkova // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2016. – №9. – P. 59-63.
4. **Chertovskih Jana V** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia) / Denis S Fedorinov, Karin B Mirzaev, Dmitriy V Ivashchenko, Ilya S I Temirbulatov, Dmitriy A Sychev, Nadezda R Maksimova, **Jana V Chertovskih**, Nyurguiana V Popova, Ksenia S Tayurskaya, Zoya A Rudykh // Drug Metabolism and Personalised Therapy. – 2018. – V.33, №2. - P. 91-98.
5. **Chertovskikh JV** Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking $\beta\beta$ -blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA) / DS Fedorinov, KB Mirzaev, VR Mustafina, DA Sychev, NR Maximova, **JV Chertovskikh**, NV Popova, SM Tarabukina, ZA Rudykh // Drug Metabolism and Personalised Therapy. – 2018.- V.33, №4. – P. 195-200.

Основные работы, опубликованные в других изданиях

6. **Чертовских Я.В.** Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (Саха) / **Я.В. Чертовских**, Г.Н. Шуев, Н.В. Попова, З.А. Рудых, Н.Р. Максимова, А.В. Грачев, Д.А. Сычев //Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 54-56.

7. **Чертовских Я.В.** Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CES1 в развитии нежелательных побочных реакций / Ю.В. Мещеряков, **Я.В. Чертовских**, Д.А. Сычев // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С.18-19.
8. **Чертовских Я.В.** Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом / Т.Я. Николаева, Т.Е. Эверстова, С.А. Чугунова, **Я.В. Чертовских**, Н.В. Попова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 9–12.
9. **Чертовских Я.В.** Фармакогенетическое тестирование по полиморфным маркерам G1846A (CYP2D6*4) и C100T (CYP2D6*10) гена CYP2D6 у пациентов с ИБС, принимающих β-адреноблокаторы в республике Саха(Якутия) / К.Б. Мирзаев, Д.С. Федоринов, Д.А. Сычев, Н.Р. Максимова, **Я.В. Чертовских**, Я.В. Попова, К.С. Таюрская, З.А. Рудых // Молекулярная медицина. 2018. - Т. 16, No 4. - С. 50-55.
10. **Чертовских Я.В.** Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелю, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп / Д.С. Федоринов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Н.Р. Максимова, **Я.В. Чертовских**, Н.В. Попова, К.С. Таюрская, З.А. Рудых//Фармакогенетика и Фармакогеномика–2017.–№ 2.– С. 53-54.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. № 2016611505, Российская Федерация. Программа для автоматизированной интерпретации результатов фармакогенетического тестирования лекарственных средств «Лекген». Заявка. 2015662090: регистрация 10.12.2015:опубл.: 03.02.2016/ Максимова Н.Р., Васильев Ф.Ф., Данилова Д.А., Рудых З.А., **Чертовских Я.В.**, Сычев Д.А., Каймонов В.С., Попова Н.В.; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Генодиагностика»

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

ЛП – лекарственные препараты

СРИС – Международный Консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику

ФП – фибрилляция предсердий

МНО – международное нормальное отношение

ОКС – острый коронарный синдром

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ФГТ – фармакогенетическое тестирование