

На правах рукописи

Румянцев Николай Александрович

Анализ применения фармакогенетического тестирования для индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины.

14.03.06- Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2018.

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Олефир Юрий Витальевич

Научный консультант:

Академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Кукес Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты:

Савельева Марина Ивановна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Минобрнауки России

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 года, в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.13 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти и потери трудоспособности в большинстве развитых стран в структуре общей смертности населения. Снижение смертности от ССЗ находится на одном из первых мест среди задач реализуемой в РФ государственной программы «Развитие здравоохранения».

Применение антикоагулянтов, в том числе варфарина может снизить риск развития тромбэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий на 62%, развития повторных эпизодов венозной тромбэмболии на 90 %. [Сычев Д.А., 2010]. Однако доза варфарина, подобранная различным пациентам для достижения «целевого» уровня МНО сильно варьирует и может находиться в диапазоне 0.5-20 мг. Широкий терапевтический диапазон применяемых доз варфарина оказывает существенное влияние на безопасность и эффективность применения варфарина. Частота больших кровотечений на фоне варфаринотерапии может достигать 5,2% в год, в том числе фатальных от 0,07 до 0,7%. Малые кровотечения встречаются намного чаще - до 15% пациентов, получавших варфарин имели 1 эпизод кровотечения в год. [Levine M.]. Установлена тесная взаимосвязь трудности подбора дозы варфарина, а также частых эпизодов отклонения МНО от терапевтических значений у пациентов, носителей полиморфных вариантов гена VKORC1 и изофермента CYP2C9, приводящая к гипо- и гиперкоагуляции [Stephan Bourgeois, 2016].

В большом количестве исследований продемонстрирована взаимосвязь между риском развития кровотечений и неустойчивостью антикоагулянтного эффекта на фоне проводимой терапии варфарином [Lindh J.D., 2009; Михеева Ю.А., 2008; Воробьева Н.М., 2011; Корчагина Р.П., 2012; Verhoef T. I., 2014; Rost S ,2004]. При проведении проспективных исследований показано, что применение фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина может повысить эффективность проводимой терапии, снизить расходы, связанные с временем подбора дозы варфарина на стационарном этапе, а также снизить затраты, связанные с госпитализацией пациентов, получающих варфарин [Группа исследователей ВАРФАГЕН, 2012]. В связи с чем целесообразно проведение комплексной оценки первичных и отдаленных результатов внедрения фармакогенетического тестирования у пациентов, которым варфарин назначен первично в условиях реальной клинической практики.

На сегодняшний день статины являются «золотым» стандартом для лечения гиперлипидемии,, частота их применения с каждым днем частота их применения неуклонно растет. В большом количестве исследований доказана высокая эффективность

статинов в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. По данным различных исследований до 37% пациентов не достигают снижения значений ЛПНП и общего холестерина до целевых значений, таким образом терапия статинами у данной группы пациентов оказывается неэффективной [Ruiz Maldonado J.M., 2015]. Основными причинами неэффективности терапии статинами являются: несоблюдение пациентами рекомендуемой гиполипидемической диеты, нерегулярный прием статинов, опасения врачей перед возможным развитием нежелательных явлений на фоне терапии статинами и как следствие назначение низких доз статинов, самостоятельное прекращение приема препаратов, возникновение нежелательных явлений (в том числе «мышечных» симптомов), а также «курсовое» лечение статинами часто наблюдаемое среди пациентов. В 2013 году Leuschen J. опубликованы результаты ретроспективного исследования, включавшего более 46000 пациентов – на фоне применения статинов риск поражения мышечной ткани у пациентов возрастал на 19.1%, риск растяжений и вывихов – на 13%, риск «мышечной» боли на 9%.

В большом количестве работ исследователи связывают развитие поражения мышечной ткани на фоне терапии статинами с полиморфизмом гена *SLCO1B1*, кодирующего работу переносчиков органических анионов [Tornio A., 2015; Pasanen, M. K., 2007; Brunham L.R, 2012; Carr D.F., 2013]. Кроме того, существуют данные, указывающие на зависимость выраженности гиполипидемического эффекта на фоне терапии статинами от полиморфизма *SLCO1B1* – так у пациентов с генотипами ТТ и ТС отмечалось значительное снижение ЛПНП, в то время как у пациентов с генотипом СС не удавалось достичь статистически значимого снижения ЛПНП ($p > 0.05$) [Солодун М.В., 2015]. В связи с чем особенно актуальным становится вопрос изучения распространенности полиморфизма данного гена среди пациентов, а также оценка возможного влияния носительства полиморфных вариантов данного гена на эффективность и безопасность проводимой терапии статинами.

На сегодняшний день сложно говорить о преимуществах и недостатках, а также целесообразности внедрения фармакогенетического тестирования в рутинную клиническую практику в условиях отечественного здравоохранения так как отсутствуют масштабные отечественные исследования в этой области. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные, позволяющие провести оценку отдаленных результатов внедрения данной технологии с точки зрения влияния на эффективность и безопасность проводимой терапии.

Степень разработанности проблемы

Достоверно известно, что носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 фермента CYP2C9 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина. Кроме того, на эффективность и безопасность применения варфарина значительное влияние оказывает полиморфизм гена VKORC1 – у носителей генотипа AA по полиморфному маркеру G1639A при применении варфарина в соответствии с традиционным алгоритмом эпизоды повышения МНО выше терапевтических значений и кровотечения встречаются со значительно большей частотой, чем в остальной популяции. Для индивидуализации применения варфарина разработана методика, основанная на определении полиморфных вариантов CYP2C9 и VKORC1. Информативность данной методики подтверждена результатами крупного метанализа [Verhoef T. I., 2014], в котором показана тесная взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов CYP2C9 и VKORC1 и выраженностью антикоагулянтного эффекта на фоне терапии варфарином.

На территории Российской Федерации также проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности данной методики [Гаврисюк Е.В., 2015]. Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, в данных работах не проведена оценка отдаленных результатов эффективности и безопасности проводимой терапии варфарином в зависимости от выявленного полиморфного варианта CYP2C9 и VKORC1. Кроме того, не проведена комплексная оценка значения данной методики с позиций преемственности медицинской помощи т.е. этапов лечения – с момента выписки пациентам из стационара и дальнейшего лечения пациента в условиях амбулаторного отделения. Для решения вопросов и оценки необходимости внедрения данной технологии в перечень доступных исследований в лечебно-профилактических учреждениях следует провести более полные исследования с учетом вышеописанных факторов.

По данным различных исследований частота поражения мышечной ткани на фоне применения статинов варьирует в широком диапазоне – от 0 до 16% [Bruckert E., 2005; Buettner C., 2012; Cohen J.D., 2012; El-Salem K., 2011]. Наиболее часто развитие данного нежелательного явления связывают с генетическим полиморфизмом гена SLCO1B1, кодирующего органический анион-транспортирующий полипептид OATP1B1, отвечающий за захват гепатоцитами различных ЛС, включая препараты группы статинов [Niemi M, 2011; Pasanen, M., 2007]. У пациентов, носителей полиморфного варианта c.521CC SLCO1B1 «мышечные» симптомы на фоне применения статинов развивались в 2 раза чаще, чем у остальной популяции пациентов. Частота развития появления

«мышечных симптомов», связанных с применением статинов может достигать 60% у носителей аллельного варианта SLCO1B1*5 на фоне применения высоких доз статинов, особенно на отдаленных этапах применения препаратов данной группы.

Эффективность применения фармакогенетического мониторинга может сильно варьировать в условиях разных стран в зависимости от распространенности носительства генетических полиморфизмов, а также в зависимости от особенностей организации медицинской помощи. По данной причине требуется тщательная комплексная многофакторная оценка эффективности и целесообразности внедрения и применения данной методики в клинической практике в условиях стационара и поликлинических отделений на территории Российской Федерации.

Цель исследования - оценить целесообразность внедрения фармакогенетического мониторинга в рутинную клиническую практику на примере анализа и оценки отдаленных результатов влияния выявленного генетического полиморфизма на эффективность и безопасность проводимой терапии варфарином и статинами, а также индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины.

Задачи исследования

1. Оценить целесообразность внедрения фармакогенетического мониторинга в рутинную клиническую практику на примере пациентов, получающих варфарин и статины.
2. Проанализировать частоту развития нежелательных лекарственных явлений на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами и статинами у пациентов, прошедших фармакогенетический мониторинг на госпитальном и постгоспитальном этапе лечения.
3. Провести анализ отдаленных результатов лечения у пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование, а также оценить генетического полиморфизма на эффективность и безопасность проводимой терапии у пациентов, прошедших фармакогенетический на фоне проводимой терапии варфарином и статинами.
4. Сравнить особенности и эффективность применения непрямого антикоагулянта варфарина при использовании фармакогенетического и традиционного алгоритмов дозирования у пациентов с высоким риском тромботических осложнений в условиях центра персонализированной медицины и многопрофильного стационара у пациентов при первичном назначении варфарина.
5. Оценить возможную взаимосвязь и влияние носительства полиморфных вариантов SLCO1B1 на исходный уровень ЛПНП, общего холестерина, а также его влияние на отдаленные результаты проводимой терапии статинами.

6. Оценить распространенность полиморфизма CYP2C9, VKORC1, SLCO1B1 среди популяции жителей города Москва.
7. Оценить информированность врачей о показаниях к проведению фармакогенетического тестирования, а также доступность проведения фармакогенетического тестирования в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации, проведен анализ отдаленных результатов внедрения фармакогенетического тестирования, а также оценка его влияния на эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии с целью оценки целесообразности внедрения фармакогенетического тестирования в рутинную клиническую практику. В условиях центра персонализированной медицины показано, что применение данной методики может иметь преимущества в виде значительного снижения частоты нежелательных явлений, а также за счет снижения связанных с этих затрат. Например, у пациентов, которым показано назначение варфарина фармакогенетическое тестирование может позволить достичь сокращения сроков стационарного лечения больных, снизить частоту развития нежелательных явлений (в том числе больших и малых кровотечений) как на госпитальном этапе, так и с точки зрения отдаленных результатов, в том числе за счет более быстрого достижение терапевтического диапазона МНО, а также за счет увеличения времени нахождения пациента в пределах терапевтического диапазона МНО, по сравнению с пациентами, у которых применяется традиционный алгоритм дозирования варфарина, который используется сегодня у пациентов большинства многопрофильных стационаров.

Впервые в РФ выполнен анализ отдаленных результатов частоты развития нежелательных явлений (миопатий) и их возможная взаимосвязь с носительством полиморфных вариантов SLCO1B1 у пациентов, прошедших фармакогенетический мониторинг в условиях центра персонализированной медицины. Проведена оценка отдаленных результатов влияния носительства полиморфных вариантов SLCO1B1 на эффективность применения статинов (снижение уровня ЛПНП и общего холестерина до целевых значений) и уровня комплаентности пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование, а также анализ возможной взаимосвязи носительства полиморфных вариантов SLCO1B1 с исходным уровнем ЛПНП и общего холестерина.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Наука. Полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение фармакогенетического тестирования позволяет повысить эффективность и безопасность применения варфарина. Внедрение полученных результатов в повседневную клиническую практику врачей

лечебно-профилактических учреждений может снизить число нежелательных явлений на фоне проводимой фармакотерапии, повысить приверженность пациентов к проводимой фармакотерапии.

2. Практическое здравоохранение. Применение фармакогенетического тестирования у пациентов, которым планируется назначением варфарина и статинов, внедрено в практику врачей отделения персонализированной медицины ГБУЗ им. М.В. Давыдовского.
3. Учебный процесс. Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу ГКБ № 23 им. М.В. Давыдовского, учебно-педагогический процесс в ходе проведения семинаров в рамках цикла «Клиническая фармакология» на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов, жителей Москвы выявлена высокая частота встречаемости носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 среди пациентов, способных повышать чувствительность к варфарину выявлена у 41.1% пациентов, включенных в исследование. Носительство генотипа VKORC1 AA выявлено у 31.1%.
2. Применение фармакогенетического тестирования – определение CYP2C9, VKORC1 показано всем пациентам, которым планируется назначение варфарина т.к. существенно повышает безопасность и эффективность проводимой терапии варфарином, особенно на этапе подбора дозы варфарина.
3. Применение фармакогенетического подхода к дозированию варфарина может существенно повысить безопасность проводимой терапии в долгосрочной перспективе.
4. Выполнение фармакогенетического мониторинга – генотипирования по CYP2C9 и VKORC1 показано всем пациентам, которым планируется назначение варфарина с целью снижения риска геморрагических осложнений, в связи с чем целесообразно включение данного исследования в перечень медицинских услуг в системе ОМС.
5. Одной из главных проблем для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику является низкая доступность фармакогенетического тестирования в лечебных учреждениях города Москвы, а также низкая информированность практических врачей о возможности и показаниях к проведению фармакогенетического тестирования.
6. В лечебно-профилактических учреждениях города Москвы выявлена низкая доступность экспресс-определения МНО с помощью портативных приборов контроля МНО, что в ряде случаев существенно затрудняет своевременную коррекцию дозы варфарина.

7. Применение фармакогенетического тестирования повышает приверженность пациентов к проводимой терапии варфарином и статинами.
8. Частота выявления носительства С аллели среди пациентов жителей города Москва в целом оказалась схожа с остальной популяцией пациентов жителей Российской Федерации – частота носительства генотипа аллельного гена SLCO1B1*5 - ТС составила 25.48%, СС – 5.4%.
9. Взаимосвязи между носительством различных генотипов SLCO1B1 и исходным уровнем ЛПНП, общего холестерина, а также исходных значений КФК, АЛТ и АСТ не выявлено.
10. Носительство полиморфных вариантов SLCO1B1 не оказывает влияние на эффективность проводимой терапии статинами.
11. Выявление пациентов, носителей генотипов ТС и СС гена SLCO1B1*5 при выполнении фармакогенетического тестирования позволяет выявить пациентов, которым требуется регулярно проводить контроль маркеров безопасности на фоне проводимой терапии статинами.

Степень достоверности и апробация результатов.

В ходе выполнения данной работы применялось высокотехнологичное лабораторное оборудование и современные методы обследования пациентов, в результате чего получен значительный объем экспериментальных данных. Анализ полученных данных проводился в соответствии с общепринятыми методами и критериями статистической обработки, что позволяет сделать вывод о высокой степени достоверности полученных результатов исследования.

Результаты, полученные в данной научной работе, были доложены на II Ежегодной конференции «Вотчаловские Чтения» (г. Москва, 02.06.2016), XI Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 23.11.2016), конференции «Клиническая фармакология в развитие методологии персонализированной медицины» (г. Москва, 14.04.2017).

Апробация работы проходила на научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах выполненного исследования: лечебно-диагностическом, исследовательском, а также в конечной статистической обработке результатов исследования. Автором лично разработаны индивидуальные учетные регистрационные карты пациентов, анкеты-опросники для проведения оценки и дальнейшего анализа отдаленных результатов, анкеты для оценки осведомленности врачей о возможности и показаниях для проведения фармакогенетического тестирования;

проводился сбор данных из архивных историй болезней, а также интерпретация полученных результатов фармакогенетического тестирования.

В работах, выполненных в соавторстве автором выполнен анализ, обобщение и статистическая обработка полученных результатов. Личный вклад автора является ключевым и заключается в определении задач, способов их решения, обсуждения результатов в научных публикациях и формирование практических рекомендаций, которые отражены в печатных работах.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты применяются в работе врачей ГКБ № 23 им. М.В. Давыдовского, а также при проведении семинаров для студентов в рамках цикла «Клиническая фармакология» на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п. № 4 - "Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека", п. № 7 - "Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов", п. № 10 – "Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательного побочного действия лекарственных средств", п. № 14 – "Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции" и п. № 18 – "Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учётом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)".

Публикации

По материалам выполненной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 (3 оригинальных и 3 обзорных статьи) в ведущих журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 1 методическое пособие.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты

собственных исследований и их обсуждения, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 80 отечественных и 217 зарубежных научных работ. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, отражающему актуальные проблемы при применении непрямого антикоагулянта варфарина, а также традиционному и фармакогенетическому подходам к дозированию варфарина. Представлен обзор литературы, отражающий актуальные вопросы эффективности и безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Материалы и методы

В основе выполнения работы лежит проведение исследования в 2 группах пациентов – I группа - пациенты, которым было показано назначение варфарина, II группа - пациенты, которым было показано назначение статинов, перед началом лечения всем пациентам выполнялось фармакогенетическое тестирование. У пациентов I группы помимо стандартного спектра лабораторно-диагностических исследований проводилось исследование полиморфных варианты CYP2C9 и VKORC1, пациентам II группы - полиморфных вариантов гена SLCO1B1. С целью оценки отдаленных результатов лечения у данных пациентов проведено анкетирование пациентов по телефону с помощью специально разработанных анкет-опросников. Заключительным этапом работы стал опрос врачей-терапевтов и кардиологов с целью изучить осведомленность врачей о возможности и показаниях к проведению фармакогенетического тестирования.

В I группу включено 90 пациентов с высоким риском развития тромбозомболических осложнений (с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий). Пациентам проводился забор венозной крови для определения полиморфных вариантов CYP2C9 и VKORC1 для подбора поддерживающей доз варфарина. Расчет дозы варфарина осуществлялся с учетом данных фармакогенетического тестирования на основе калькулятора, опубликованного на сайте <http://warfarindosing.org/>. В дальнейшем проведен анализ следующих показателей: срок госпитализации, потребовавшийся для достижения целевых значений МНО, количество шагов титрования варфарина, общее количество измерений МНО, эпизоды повышения МНО выше эффективного терапевтического диапазона (2.0-3.0), сопоставление реальной применяемой дозы варфарина с предсказанной дозой, определенной на основе расчетов программы на сайте <http://warfarindosing.org/>. Со всеми пациентами проводились обучающие беседы, направленные на повышение уровня знаний пациентов о проводимой терапии и мотивации к дальнейшему лечению, включавшие информацию о проводимом лечении,

возможных осложнениях проводимой терапии, факторов, влияющих на результаты проводимой терапии, а также особенности контроля лечения и режима приема и дозы принимаемого препарата.

В качестве ретроспективной группы контроля включены 70 пациентов, проходивших лечение в терапевтическом отделении ГКБ №23 им. И.В. Давыдовского за период 2013-2014 гг. У всех пациентов группы сравнения (ФГ «-») (100%) была начата терапия варфарином по «традиционному» алгоритму согласно данным инструкции по медицинскому применению.

При сравнительном анализе исходных клинических данных пациентов двух групп (ФГ «-» и ФГ «+»), сделан вывод об отсутствии достоверных отличий между группами по исходным оцениваемым показателям (таблица 1), таким образом сделан вывод о том, что сравниваемые группы сопоставимы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов основной группы (ФГ «+») и группы сравнения (ФГ «-»)

	ФГ «+»	ФГ «- »	P
Возраст	69.87±7.6	68.91±8.2	НД*
Пол (м/ж)	55/35	44/26	НД
ФП	90 (100%)	70 (100%)	НД
ИБС	79 (87.7%)	61 (87.14%)	НД
АГ	78 (86.6%)	63 (90%)	НД
Ожирение	50 (55.5%)	34 (48.5%)	НД
Стеатоз печени	49 (54.4%)	37 (52.85%)	НД
НД – недостоверно.			

При дальнейшем анализе историй болезней производилась оценка следующих параметров: количество измерений МНО; койко-день, на который достигнуты целевые значения МНО (2.0-3.0); среднее количество «шагов» титрования дозы варфарина; средняя начальная доза варфарина; средняя подобранная доза варфарина; количество пациентов, которых МНО при выписке было <1.5; <2.0 и >3.0 и >4.0; отмена варфарина по различным причинам.

II группу пациентов составили 259 пациентов с гиперхолестеринемией и/или ишемической болезнью сердца, имеющие показания к назначению статинов. Кроме стандартного клинико-лабораторного комплекса исследований пациентам проводился забор венозной крови для определения полиморфизма гена SLCO1B1, а также

регистрировался исходный уровень следующих показателей крови: КФК, АЛТ, АСТ, общий холестерин, триглицериды ЛПНП, ЛПВП.

С целью оценки отдаленных результатов после выписки из стационара проводилось анкетирование пациентов по телефону с помощью специально разработанных анкет-опросников, направленных на выявления «мышечных» симптомов, возникших на фоне применения статинов, динамики биохимических показателей крови (КФК, АЛТ, АСТ, общий холестерин, триглицериды ЛПНП, ЛПВП), общего самочувствия пациентов, а также соблюдения рекомендованного режима дозирования статинов и оценки изменения качества жизни после начала терапии статинами.

Таблица 2

Нозологическая характеристика пациентов

Диагноз.	N=259
Артериальная гипертония, n (%)	255 (98.4%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	259 (100%)
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	71 (27.4%)
Нарушение ритма(пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий) , n (%)	88 (33.9%)
Ожирение, n (%)	135 (52.1%)
Стеатоз печени, n (%)	131 (50.5%)

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 66.6 ± 9.16 лет. Сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 2. При обследовании, проведенном на этапе включения в исследование у 78.7% больных выявлено повышение общего холестерина, у 62.9% больных триглицеридов, у 96.5% больных ЛПНП, уровень КФК был в пределах референтных значений у всех пациентов, включённых в исследование, незначительное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) выявлено у 2.7% пациентов, данные изменения по результатам проведенного дообследования расценены как проявление стеатоза печени и полностью нормализовались перед выпиской из стационара.

Третьим этапом исследования стало проведение анкетирования врачей с помощью специально разработанных анкет-опросников для оценки доступности выполнения фармакогенетического тестирования в ЛПУ города Москвы; частоты его применения; оценки уровня информированности врачей о возможности выполнения и показаниях к проведению ФГТ. Проведено анкетирование 137 врачей – опрошены 81 врач терапевт и 56 врачей-кардиологов. При проведении анкетирования учитывались такие параметры как

возраст врача, общий врачебный стаж, место работы (стационар или поликлиническое отделение).

Дальнейшая статистическая обработка данных выполнена с помощью статистического пакета программ SPSS 21.0 for Windows, Microsoft Office Excel 2010. В работе проводился описательный анализ всех пациентов, включенных в исследование. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись средние значения, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего значения. При сравнении двух групп с нормальным характером распределения данных использовали t-тест для независимых группировок, а при характере распределения, отличном от нормального, применяли критерий χ^2 . Для всех видов анализа статистически значимыми различиями признавались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Изучение частоты выявления полиморфных вариантов CYP2C9 и VKORC1 среди населения города Москвы

У 53 пациентов (58.9%) выявлено носительство полиморфного варианта CYP2C9 1*1. Гетерозиготное носительство аллельных вариантов CYP2C9 1*2 выявлено у 19 пациентов (21.1%), CYP2C9 1*3 у 8 пациентов (8.9%), CYP2C9 2*2 у 5 пациентов (5.5%), CYP2C9 2*3 у 4 пациентов (4.4%), гомозиготное носительство CYP2C9*3 выявлено у 1 пациента (1.1%). Таким образом около 40 % пациентов являются носителями «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 может приводить к чрезмерной гипокоагуляции и повышенному риску развития кровотечений, за счет снижения скорости биотрансформации варфарина и повышения его концентрации в плазме крови [Кукес В.Г., 2008].

Частота выявления VKORC1 была следующей: носительство генотипа GA выявлено у 30 пациентов (33.3%), AA у 28 пациентов (31.1%), GG у 32 пациентов (35.5%). До 65.8% населения города Москвы являются носителями полиморфных вариантов VKORC1, изменяющих чувствительность к варфарину.

2. Сравнение результатов внедрения фармакогенетического тестирования при назначении варфарина с традиционным алгоритмом дозирования варфарина в условиях функционирования центра персонализированной медицины

2.1 Среднее число измерений МНО

Среднее число определений МНО, в исследуемых группах ФГ «+» и ФГ «-»: составило $2.4 \pm 0,2$ VS $4,1 \pm 0,3$, соответственно ($p < 0.0001$). За период госпитализации определение МНО проводилось не менее 2 раз у всех пациентов.

2.2 Койко-день, на который достигнут целевой диапазон МНО

У пациентов группы ФГ «+» срок достижения целевого терапевтического диапазона МНО (2.0-3.0) был статистически достоверно короче по сравнению с группой ФГ «-» и составлял $6.2 \pm 0,9$ койко-дней в группе ФГ «+» и $9.1 \pm 1,5$ койко-дней в группе ФГ «-».

2.3 Количество пациентов, у которых МНО при выписке находилось за пределами терапевтического диапазона

Анализ данного параметра (МНО <2 и >3) позволяет пациентам, у которых проводимая фармакотерапия варфарином на стационарном этапе была неэффективна, что может приводить к развитию тромботических осложнений или кровотечений. Применение фармакогенетического тестирования приводило к существенному увеличению количества пациентов, у которых МНО при выписке находилось в пределах терапевтического диапазона: в группе ФГ «+» 77% по сравнению с 37% в группе ФГ «-». Количество пациентов, у которых МНО при выписке из стационара находилось в диапазоне <2 и >3 составляло 23% в группе ФГ «+» и 63% в группе ФГ «-». Данные результаты можно объяснить недостаточным титрованием дозы варфарина у пациентов группы ФГ «+» и избыточной дозой варфарина, применяемой у пациентов группы ФГ «-»; средняя доза варфарина в группе ФГ «-» была статистически значимо выше, чем у пациентов группы ФГ «+» и составила $2.8 \pm 0,3$ и $4.1 \pm 0,4$ в группе ФГ «+» и ФГ «-» соответственно.

Повышение показателя МНО более 3,0 и особенно выше 4.0 связано с повышенным риском развития кровотечений на фоне проводимой терапии варфарином. Доля пациентов, у которых выявлено повышение МНО выше 3.0, была значительно выше среди пациентов группы ФГ «-» по сравнению с «ФГ»: 51% vs 4.85% ($p < 0.001$); повышение МНО выше 4.0 не зарегистрировано ни у одного пациента группы ФГ «+», в то время как среди пациентов группы ФГ «-» повышение МНО выше 4.0 выявлено у 12.2%.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что применение фармакогенетического тестирования позволяет повысить безопасность проводимой терапии варфарином, а также сократить срок нахождения пациента в стационаре, что может привести к снижению затрат на госпитальном и амбулаторном этапах.

2.4 Среднее количество «шагов» титрования дозы варфарина

У пациентов группы ФГ «+» потребовалось в среднем $2,9 \pm 0,3$ шагов титрования дозы варфарина, в то время как у пациентов группы ФГ «-» потребовалось $4,0 \pm 0,4$ шагов титрования дозы варфарина ($p < 0,0001$). На основании полученных данных можно сделать вывод о более точности подбора дозы при применении фармакогенетического алгоритма дозирования.

2.5 Длительность госпитализации с момента назначения варфарина

Длительность госпитализации у пациентов группы ФГ «+» была статистически меньше по сравнению с пациентами группы ФГ «-» и составила $12,0 \pm 4,1$ койко-дней в группе ФГ «+» и $19,1 \pm 6,0$ койко-дней в группе ФГ «-» соответственно. Случаев прекращения лечения варфарином в группе ФГ «+» не зарегистрировано, в то время как в группе ФГ «-» зарегистрирован 1 случай отмены варфарина из-за выявления эрозий желудка при выполнении гастроскопии.

2.6 Точность предсказанной дозы варфарина у пациентов группы ФГ «+»

У 76.2% пациентов группы ФГ «+» доза варфарина при выписке находилась в диапазоне рассчитанной ранее «предсказанной» поддерживающей дозы. Следует отметить, что на момент проведения анкетирования у 84(94.38%) пациентов поддерживающая доза варфарина находилась в пределах диапазона, определенного при выборе дозы на госпитальном этапе.

2.7 Анализ отдаленных результатов фармакогенетического тестирования.

На момент проведения анкетирования средний срок приема варфарина пациентами составил 11 ± 2.1 месяцев. Терапия варфарином прекращена только у 1 пациента, в связи с невозможностью регулярного контроля МНО. У всех пациентов показатель МНО на момент проведения анкетирования был в пределах терапевтического диапазона (2.0-3.0).

2.7.1 Влияние фармакогенетического тестирования на безопасность и эффективность терапии варфарином с точки зрения отдаленных результатов.

84 пациента (94.3%), выписанные из стационара с достижением целевого диапазона МНО, сообщили, что коррекция дозы с момента первого подбора дозы препарата не производилась и они получают препарат в первоначально подобранной дозе. У 5 пациентов (5.7%) на амбулаторном этапе проводилась коррекция дозы в течение первого месяца после начала лечения, при этом у 4 пациентов из 5 пациентов – МНО находилось на уровне < 2 , что наиболее вероятно связано с недотитрованием дозы на госпитальном этапе, у 1 пациента отмечен эпизод гиперкоагуляции – $\text{МНО} = 3.45$, при дальнейшем анализе выявлено, что данный пациент является носителем $\text{CYP2C9 } 1*2$ в сочетании с генотипом $\text{VKORC1 } 3673\text{AA}$, чем вероятно и обусловлено возникновение гиперкоагуляции. Развитие тромботических осложнений не зарегистрировано ни у одного из пациентов, включённых в исследование.

На основании вышеописанных данных сделан вывод о положительном влиянии проводимого фармакогенетического тестирования на приверженность пациентов к проводимой терапии варфарином. Кроме того, показано, что применение фармакогенетического тестирования существенно повышает контроль и безопасность проводимой терапии варфарином.

2.7.2 Оценка показателя TTR у пациентов группы ФГ «+».

Данный показатель был рассчитан на основании отношения значения количества измерений МНО в пределах терапевтического диапазона на общее количество измерений МНО у всех пациентов в течение 1 и 12 месяцев. Через 1 месяц после начала лечения у пациентов группы ФГ «+» показатель TTR был равен 84%, через 11±2.1 месяцев -98%. Полученные данные следует расценивать как хороший уровень контроля за МНО.

На основании чего можно сделать вывод о том, что применение фармакогенетического тестирования значительно повышает частоту достижения заданного диапазона МНО, а также контроль за антикоагулянтным эффектом по сравнению с традиционным алгоритмом дозирования варфарина.

2.7.3 Влияние начала терапии непрямыми антикоагулянтами на качество жизни у пациентов, прошедших фармакогенетический мониторинг.

Также в ходе проведения исследования проводился опрос об изменении качества жизни на фоне начатой терапии варфарином. 48 пациентов (53.93%) среди опрошенных не отметили существенного изменения качества жизни в связи с назначением варфарина. 41 пациент (46.06%) отметили снижение качества жизни на фоне начатой терапии варфарином. При подробном опросе пациентов – все пациенты назвали в качестве основной причины снижения качества жизни необходимость постоянных визитов в поликлинику для контроля МНО. Таким образом, по полученным данным, по мнению пациентов основной причиной снижения качества их жизни, является необходимость регулярных визитов в лечебно-профилактические учреждения для контроля показателя МНО, что может быть решено при активном внедрении и снижении стоимости портативных приборов контроля МНО, а также таких инструментов персонализированной медицины, как удаленное консультирование пациентов посредством интернета и телефонии.

3. Оценка влияния внедрения фармакогенетического тестирования на эффективность и безопасность применения статинов.

3.1 Изучение частоты выявления полиморфных вариантов SLCO1B1 среди населения города Москвы.

Всего в исследование и дальнейший анализ включено 259 пациентов, у которых проведено генотипирование по аллельному варианту SCLO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056): 163 женщины (62.9%) и 96 мужчин (37.1%). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 66.6±9.16 лет. По результатам проведенного фармакогенетического тестирования и дальнейшего анализа получены следующие результаты (график 3): у 179 пациентов (69.11%) выявлен генотип ТТ (1*1), у 66

пациентов (25.48%) выявлен генотип ТС (1*5), у 14 пациентов (5.4%) выявлено носительство генотипа СС (5*5). При выявлении генотипа ТТ риск развития миопатии на фоне приема статинов расценивался как низкий, ТС – как средний, СС – высокий. По полученным данным до 30.8% пациентов имеют повышенный риск развития статин-индуцированных миопатий на фоне применения статинов. Полученные результаты распространенности генотипов пациентов в московской популяции схожи с данными полученными в других исследованиях российских авторов [Сычев Д.А., 2011; Шуев Г.Н., 2014].

3.2 Оценка лабораторных параметров безопасности применения статинов.

Исходные значения исследуемых биохимических показателей, отражающих безопасность применения статинов – КФК, АСТ, АЛТ находились в пределах референтных значений у всех пациентов. Достоверной взаимосвязи между исходными значениями КФК, АЛТ и АСТ, а также исходным уровнем ЛПНП и общего холестерина и носительством различных генотипов SLCO1B1 не выявлено. Полученные на основании биохимических показателей данные свидетельствуют об отсутствии влияния носительства различных генотипов SLCO1B1 на исходный уровень ЛПНП, общего холестерина, а также маркеров «безопасности» терапии статинами.

3.3 Структура и дозы статинов, назначенных пациентам, включенным в исследование.

Всем пациентам, включенным в исследование назначены препараты группы статинов: 93 пациентам (35.9%) назначен аторвастатин, большей части пациентов - 166 пациентам (64.09%) – розувастатин. Наиболее часто статины назначались в низких, неэффективных дозах, что наиболее вероятно может объясняться страхом врачей перед развитием статин-индуцированного поражения мышечной ткани, а также отсутствию у врачей четких рекомендаций по выбору дозы статинов, а также контролю за эффективностью и безопасностью их применения.

3.4 Анализ отдаленных результатов терапии статинами, у пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование.

На момент проведения второго этапа исследования средний срок применения статинов пациентами составил 13.1 ± 0.9 месяцев. Проведено анкетирование пациентов с помощью специально разработанной анкеты-опросника. Пациентам предлагалось ответить на вопросы, с целью оценки эффективности применения фармакогенетического тестирования с точки зрения оценки отдаленных результатов эффективности и безопасности проводимой терапии статинами, а также оценки влияния проведения фармакогенетического тестирования на комплаентность пациентов. На момент

анкетирования прием статинов продолжили 248 пациентов, 7 пациентов (2.7%) самостоятельно прекратили прием статинов сразу после выписки из стационара, причин прекращения приема объяснить не могут; 4 пациента (1.5%) прекратили прием статинов из-за болевого мышечного синдрома, однако по результатам подробного анализа оценки возможной взаимосвязи между применением статинов и возникновением «мышечных» симптомов связь с приемом статинов расценена как маловероятная. Таким образом в дальнейших анализ включено 248 пациентов.

3.4.1 Оценка отдаленных результатов внедрения фармакогенетического тестирования и влияния носительства различных полиморфных вариантов SLCO1B1 на профиль безопасности проводимой терапии статинами.

Из 248 пациентов 13 пациентов (5.2%) (10 пациентов, носителей генотипа SLO1B1 TT, 3 пациента CC) сообщили, что на фоне применения статинов отмечали незначительные боли в мышцах, не потребовавших отмены или снижения дозы препарата, у 10 пациентов не выявлено отклонений биохимических показателей крови, у 3 других пациентов носителей генотипа TC выявлено незначительное повышение АЛТ в среднем до 1.32 ± 0.15 верхней границы нормы и АСТ до 1.24 ± 0.17 верхней границы нормы, КФК находилось в пределах референтных значений. При проведении опроса пациентов с помощью количественная шкалы диагностики статин-индуцированной миопатии – связь вышеописанных симптомов с приемом статинов оценена как маловероятная. В целом частота возникновения мышечных симптомов у исследуемой группы пациентов не превышала 5.2%. В целом статины хорошо переносились пациентами, включенными в исследование, достоверных признаков развития статин-индуцированной миопатии не зарегистрировано ни у одного пациента.

3.4.2 Оценка отдаленных результатов влияния фармакогенетического тестирования на эффективность терапии статинами

На момент проведения анкетирования у 195 пациентов на фоне проводимой терапии статинами и соблюдения гиполипидемической диеты уровень ЛПНП и общего холестерина снизился до целевых значений. У 53 пациентов на момент анкетирования снижения уровня ЛПНП и общего холестерина достигнуто не было, при этом наибольшая часть пациентов сообщили о том, что не соблюдают рекомендованную диету. У 163 пациентов на амбулаторном этапе потребовалось увеличение принимаемой дозы статинов, что свидетельствует о недостаточной дозе статинов, выбранной на первоначальном этапе.

Таким образом наиболее вероятной причиной неэффективности терапии статинами следует рассматривать низкие применяемые дозы статинов, а также несоблюдение диетических рекомендаций. При проведении статистического анализа взаимосвязи между

неэффективностью проводимой терапии статинами и носительством различных генотипов SLCO1B1 не выявлено.

3.4.3 Оценка изменения качества жизни пациентов, включенных в исследование на фоне проводимой терапии статинами

Все пациенты, продолжающие принимать статины полностью удовлетворены проводимой терапией, понимают необходимость дальнейшего приема препаратов. 230 пациентов (88.8%) ответили, что полностью удовлетворены результатами проведения фармакогенетического тестирования и своим участием в данном исследовании, а также согласились бы на повторное участие в подобном исследовании. По результатам выполненного анализа анкет 96% пациентов не отметили изменения качества на жизни на фоне проводимой терапии статинами, 4% пациентов ответили, что качество жизни на фоне применения статинов улучшилось за счет получения большей информации о своем заболевании, а также возможности «участия» в процессе собственного лечения.

4. Оценка приверженности к проводимой терапии статинами

95.7% пациентов, включенных в исследование, продолжали принимать статины на протяжении более 12 месяцев (12.9 ± 0.8 месяцев), частота развития миалгии на фоне проводимой терапии не превышала частоту миалгий в группе плацебо, установленной в ряде существующих исследований. Случаев развития статин-индуцированной миопатии не зарегистрировано ни у одного пациента. Сделан вывод о том, что проведение фармакогенетического тестирования существенно повышает приверженность пациентов к терапии статинами, а также уменьшает число пациентов, прекративших прием статинов в течении первых 12 месяцев после начала их применения.

5. Результаты проведенного анкетирования врачей

На основании проведенного анализа полученной информации выявлены следующие проблемы на пути внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику: низкая доступность и распространенность фармакогенетического тестирования в лабораториях лечебных учреждениях; недостаточная информированность врачей во возможностях и показаниях к выполнению фармакогенетического исследования; отсутствие мероприятий, направленных на повышение информированности врачей по поводу фармакогенетического тестирования; отсутствие отечественных рекомендаций по применению фармакогенетических тестов в клинической практике; высокая стоимость проведения фармакогенетического тестирования в частных лабораториях.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота встречаемости носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 среди пациентов, жителей города Москвы носительство CYP2C9 - гетерозиготное носительство аллельных вариантов CYP2C9 1*2 выявлено у 21.1% пациентов, CYP2C9 1*3 у 8.9% пациентов, CYP2C9 2*2 у 5.5% пациентов, CYP2C9 2*3 у 4.4% пациентов. Носительство генотипа VKORC1 AA выявлено у 31.1%.
2. У пациентов, у которых подбор дозы варфарина осуществлялся на основании результатов фармакогенетического тестирования (ФГ «+») по сравнению с традиционным методом дозирования варфарина (ФГ «-»), требовался более редкий контроль МНО: у пациентов группы ФГ «+» $2.4 \pm 0,2$ у группы ФГ «+» против $4,1 \pm 0,3$ в группе ФГ «-» ($p < 0,0001$), кроме того, пациенты группы ФГ «+» значительно чаще достигали терапевтического диапазона МНО при выписке из стационара: 77% против 37% в группе ФГ «-».
3. Применение фармакогенетического тестирования варфарина может существенно сокращать срок госпитализации пациентов, связанный с подбором дозы варфарина и связанные с этим затраты на госпитализацию пациентов - пациентам группы ФГ «+» требовалось почти на 30% времени меньше для достижения терапевтического диапазона МНО по сравнению с группой ФГ «-»: $6.2 \pm 0,9$ койко-дней против $9.1 \pm 1,5$ койко-дней соответственно, при этом продолжительность госпитализации: средняя продолжительность госпитализации пациентов группы ФГ «+» была меньше по сравнению с ФГ «-» - $12,0 \pm 4,1$ против $19,1 \pm 6,0$ койко-дней соответственно.
4. У пациентов группы ФГ «+» за период госпитализации эпизоды гипокоагуляции встречались значительно реже - МНО выше 3.0 в группе ФГ «+» было значительно меньшим: 4.85% против 51% в группе ФГ «-» ($p < 0.001$); повышение МНО выше 4.0 не зарегистрировано ни у одного пациента группы ФГ «+», в то время как среди пациентов группы ФГ «-» повышение МНО выше 4.0 регистрировалось у 12.2%.
5. Применение фармакогенетического тестирования обеспечивает более высокую точность дозирования варфарина по сравнению с традиционным подходом – за период госпитализации для подбора дозы варфарина в группе ФГ «+» в среднем требовалось $2,9 \pm 0,3$ шагов титрования дозы против $4,0 \pm 0,4$ шагов титрования дозы варфарина в группе ФГ «-». При анализе отдаленных результатов – спустя 11 ± 2.1 месяцев приема варфарина коэффициент корреляции между расчетной и подобранной поддерживающей дозой варфарина составил 0,93.
6. Применение фармакогенетического подхода к дозированию варфарина может существенно повысить безопасность проводимой терапии в долгосрочной перспективе – среди пациентов, получавших варфарин на протяжении 11 ± 2.1 месяцев - не

зарегистрировано ни одного эпизода «больших» кровотечений и только у 1 пациента имел место эпизод «малого» кровотечения (1.1%).

7. Применение фармакогенетического тестирования существенно повышает контроль за выраженностью антикоагулянтного эффекта – у пациентов ФГ «+» показатель «время нахождения в терапевтическом диапазоне» через 11 ± 2.1 месяцев достигал 98%.
8. Применение фармакогенетического тестирования может существенно повысить комплаентность со стороны пациентов – по результатам опроса 96.6% пациентов группы ФГ «+», получавших выполняют рекомендации лечащего врача, регулярно проводят контроль МНО и не пропустили ни одного приема дозы варфарина.
9. В ходе проведения опроса врачей, было выявлено, что одной из главных проблем для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику является низкая доступность фармакогенетического тестирования в лечебных учреждениях города Москвы, а также низкая информированность практических врачей о возможности и показаниях к проведению фармакогенетического тестирования.
10. В лечебно-профилактических учреждениях города Москвы выявлена низкая доступность экспресс-определения МНО с помощью портативных приборов контроля МНО, что в ряде случаев существенно затрудняет своевременную коррекцию дозу варфарина.
11. Частота носительства С аллели среди пациентов жителей города Москва в целом оказалась схожа с остальной популяцией пациентов жителей Российской Федерации – частота носительства генотипа аллельного гена *SLCO1B1*5* - ТС составила 25.48%, СС – 5.4%.
12. Носительство «Дикого» аллеля С генотипа аллельного гена *SLCO1B1*5* не влияло на безопасность и переносимость применения аторвастатина и розувастатина при их применении в рекомендованных дозах в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования.
13. Применение фармакогенетического тестирования у пациентов, которым планируется назначение статинов снижает число пациентов, прекративших прием статинов в течении первых 12 месяцев после начала их применения
14. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между носительством различных генотипов *SLCO1B1* и исходным уровнем ЛПНП, общего холестерина, а также исходных значений КФК, АЛТ и АСТ
15. При проведении анализа отдаленных результатов эффективности проводимой терапии статинами взаимосвязи между неэффективностью проводимой терапии статинами и носительством различных генотипов *SLCO1B1* не выявлено.

16. Наиболее вероятной причиной неэффективности проводимой терапии статинами т.е. отсутствия снижения ЛПНП до целевых значений является назначение низких, недостаточных доз статинов, а также несоблюдение пациентами гиполипидемической диеты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования для персонализации режима дозирования варфарина, совместно с методами адекватного контроля показателей МНО для сокращения срока госпитализации пациентов, а также повышения безопасности проводимой терапии варфарином.
2. Рекомендуется оснастить врачей поликлинического профиля приборами для самоконтроля МНО для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии антикоагулянтами, за счет своевременного контроля МНО и при необходимости коррекции дозы варфарина.
3. Для повышения частоты применения фармакогенетического тестирования, а также его правильного применения целесообразно проведение курсов повышения квалификации и/или тематического усовершенствования для врачей с целью повышения информированности врачей о возможности и показаниях к проведению фармакогенетического тестирования
4. Выявление пациентов, носителей генотипов TC и CC гена SLCO1B1*5 при выполнении фармакогенетического тестирования позволяет выявить пациентов, которым требуется регулярно проводить контроль «маркеров безопасности» статин-индуцированного поражения мышц на фоне терапии статинами.
5. Целесообразно внедрение фармакогенетического тестирования – определения CYP2C9, VKORC1 и SLCO1B1 в рутинную клиническую практику с целью улучшения отдаленных результатов проводимой терапии, а также безопасности проводимой терапии и приверженности пациентов к лечению.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Румянцев А.А., Покатаев И.А., Козлова Т.В., **Румянцев Н.А.** /Проблема использования новых пероральных антикоагулянтов у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. -Т. 10. № 6. - С. 634-639.
2. **Румянцев Н.А.**, Сычёв Д.А., Кукес В.Г. /Перспективы индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов в рутинной клинической практике.// **Клиническая фармакология и терапия.** - 2015. -Т. 24. № 4. - С. 70-74.

3. **Румянцев Н.А.,** Сычѐв Д.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е., Румянцев А.А., Таратута Т.В. /Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины. // **Казанский медицинский журнал.** - 2015. -Т. 96. № 6. - С. 1065-1068.
4. Кукес В.Г., Олефир Ю.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Маринин В.Ф., Раменская Г.В., Хохлов А.Л., Журавлева М.В., Демченкова Е.Ю., Жестовская А.С., Руднев С.Г., Сычев Д.А., **Румянцев Н.А.,** Александрова Т.В./ Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога. Клиническая фармакология и терапия. -2016. -Т.25. №5. - С. 14-17
5. **Румянцев Н.А.,** Сычев Д.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е. /Отдаленные результаты применения фармакогенетического тестирования у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты. //Сборник тезисов. Конференция XI Национальный конгресс терапевтов. – 2016.
6. **Румянцев Н.А.,** Кукес В.Г., Казаков Р.Е., Сычев Д.А. /Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами.// **Терапевтический архив.** - 2017. -Т. 89. № 1. -С. 82-87.
7. 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. /Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней.// Клиническая медицина. - 2017. -Т. 95. № 3. -С. 197-200.
8. **Румянцев Н.А.,** Румянцев А.А./ Перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в рутинную клиническую практику на основе анализа отдалённых результатов эффективности и безопасности проводимой терапии у пациентов, получающих варфарин. //Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. - 2017. -№ 1-2. -С. 38-40.
9. **Румянцев Н.А.,** Кукес В.Г., Олефир Ю.В. /Оценка влияния полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность применения статинов.// Безопасность и риск фармакотерапии. - 2017.-№4. -С. 170-174.
10. Инструменты персонализированной медицины и клинической фармакологии для проведения индивидуальной и безопасной фармакотерапии. Методическое пособие. Для врачей общей практики и студентов старших курсов медицинских вузов. /Под ред. В.Г. Кукес, Е.К. Гитер, А.А. Свистунов. АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов». – 2017.- 64 с.

