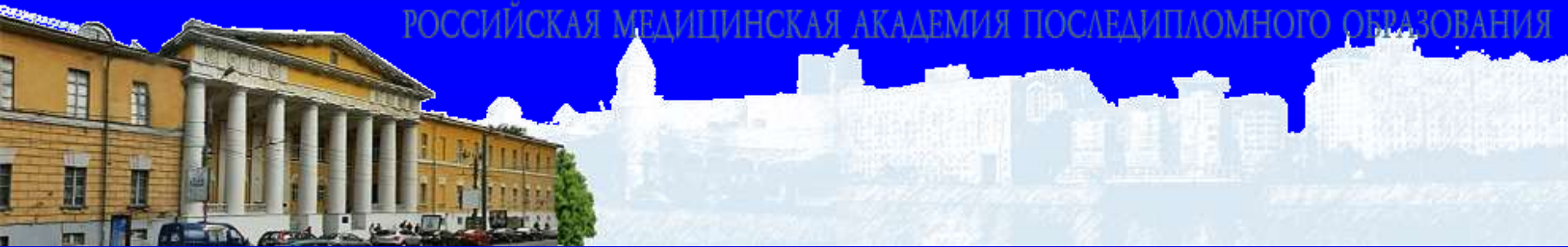


Персонализированная медицина

перспективы для практического здравоохранения

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



Член-корр. РАН, профессор РАН, д.м.н., профессор

Сычев Д.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

План семинара

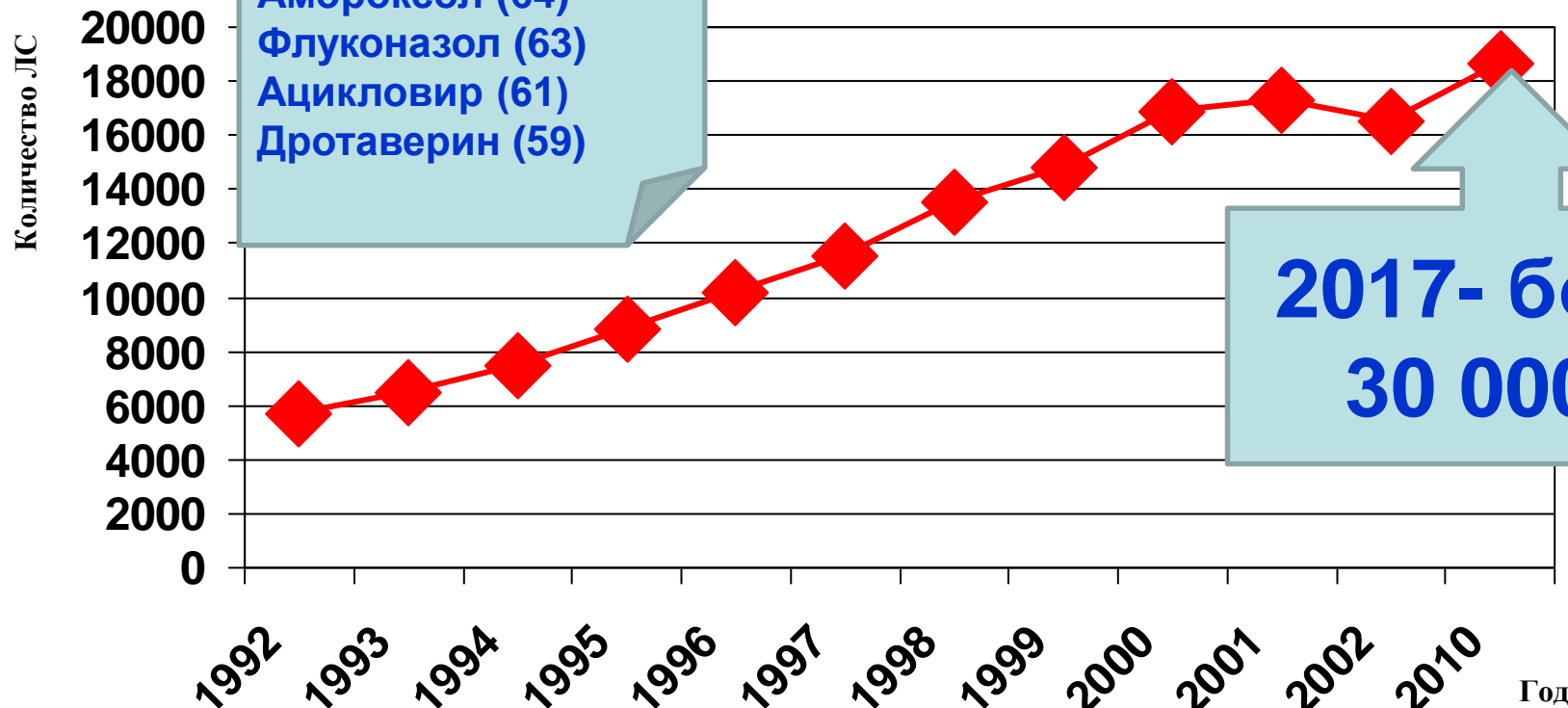
- Предпосылки к персонализации применения лекарственных средств: большое количество зарегистрированных ЛС, внедрение клинических рекомендаций и их соблюдения, побочные реакции
- Персонализированная медицина и ее инструменты для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии
- Клинико-фармакологические инструменты персонализированной медицины для оценки индивидуальных особенностей фармакокинетических (ADME-процессов)
- Методы (фармакокогенетическое тестирование, фенотипирование CYP, терапевтический лекарственный мониторинг) и выбор лекарств для разработки персонализированных подходов, этапы их разработки и внедрения
- Примеры исследований по изучению и разработке персонализированных подходов на основе клинико-фармакологических технологий, выполненных в 2016-2017 гг.
- Трансляция и имплементация клинико-фармакологических технологий в практическое здравоохранение на основе собственных данных 2016-2017 гг.



«Все назначается три раза в день кроме слабительных и снотворных...»

Б.Е. Вотчал, академик АМН СССР, заведующий кафедрой терапии ЦОЛИУВ, 1961 г.

Зарегистрированные лекарственные средства в России



- Диклофенак (153)
- Этиловый спирт (97)
- Ципрофлоксацин (96)
- Метронидазол (77)
- Азитромицин (70)
- Цефтриаксон (65)
- Амброксол (64)
- Флуконазол (63)
- Ацикловир (61)
- Дротаверин (59)

2017- более 30 000!!!

◆ Количество ЛС, зарегистрированных в РФ

Журавлева М.В., 2010, 2017

- Содержание
- 1. Методология
- 2. Определение
- 3. Код по МКБ-10
- 4. Профилактика
- 5. Скрининг
- 6. Классификация
- 7. Диагностика
- 8. Дифференциальный диагноз
- 9. Лечение АР
- 10. Прогноз
- 11. Что нельзя делать
- 12. Показания к консультации других специалистов, когда нужен консилиум
- 13. Дальнейшее ведение



Доказательная медицина- основа для создания клинических рекомендаций и руководств



Доказательства влияния научно-обоснованных клинических рекомендаций / руководств на врачебную практику

По данным регистра ОКС (CRUSADE, 39291 пациент, 501 больница) обнаружена достоверная корреляция между уровнем соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с ОКС и внутрибольничной смертностью этих пациентов.

Каждые 10% увеличения уровня соблюдения рекомендаций соответствовали снижению смертности на 39%

Health Services and Outcomes Research

Doing the Right Things and Doing Them the Right Way Association Between Hospital Guideline Adherence, Dosing Safety, and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndrome

Rajendra H. Mehta, MD, MS; Anita Y. Chen, MS; Karen P. Alexander, MD; E. Magnus Olman, MD; Matthew T. Roe, MD, MHS; Eric D. Peterson, MD, MPH

Background—Performance metrics currently focus on the measurement of the application of guideline-indicated medications without considering the appropriate dosing of these drugs.

Methods and Results—We studied 39 291 patients from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ST-segment Depression? (CRUSADE) study. **(Circulation. 2015;131:980-987.** American College of Cardiology. **DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011111**)

RESEARCH ARTICLE

The Influence of Physical Therapy Guideline Adherence on Healthcare Utilization and Costs among Patients with Low Back Pain: A Systematic Review of the Literature

William J. Hanney^{1*}, Michael Masaracchio^{2*}, Xinliang Liu^{2†}, Morey J. Kolber^{1†}

1 Department of Health Professions, University of Central Florida, Orlando, Florida, United States of America, **2** Department of Physical Therapy, Long Island University, Brooklyn, New York, United States of America

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0156799 June 10, 2016

По данным систематического обзора, соблюдение рекомендаций по консервативному лечению поясничных болей позволяет **снизить затраты** на лечение этих пациентов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции



РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



АССОЦИАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ

Доказательная медицина - основа для создания клинических рекомендаций и руководств

Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»

Дабигатран
Ривароксабан
Апиксабан
Эдоксабан

2017

Рекомендации по антикоагулянтной терапии	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозмоблий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозмоблий	I	A	38, 318-321, 354, 404
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозмоблий	IIa	B	371, 375-377
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбозмоблий	IIa	B	371, 376, 377
Назначение антагонистов витамина К (с МНО 2-3 или выше) для профилактики инсульта рекомендуется пациентам с ФП и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом или	I	B	274, 435-440
При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам, пригодным для назначения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предпочтение должно отдаваться НОАК, вместо антагонистов витамина К	I	A	39, 318-321, 404
При назначении антагонистов витамина К пациентам с ФП в диапазоне должно тщательно мониторироваться и поддерживаться максимально долго	I	A	395, 432, 441-444
Для пациентов с ФП, принимающих АВК может рассматриваться переход на НОАК при недостаточном времени в терапевтическом диапазоне, несмотря на предпочтения пациента к лечению или	IIb	A	39, 318, 319, 404,

Как врачу выбрать лекарственное средство конкретному пациенту?

Все люди разные и на лекарства они «отвечают» по-разному!



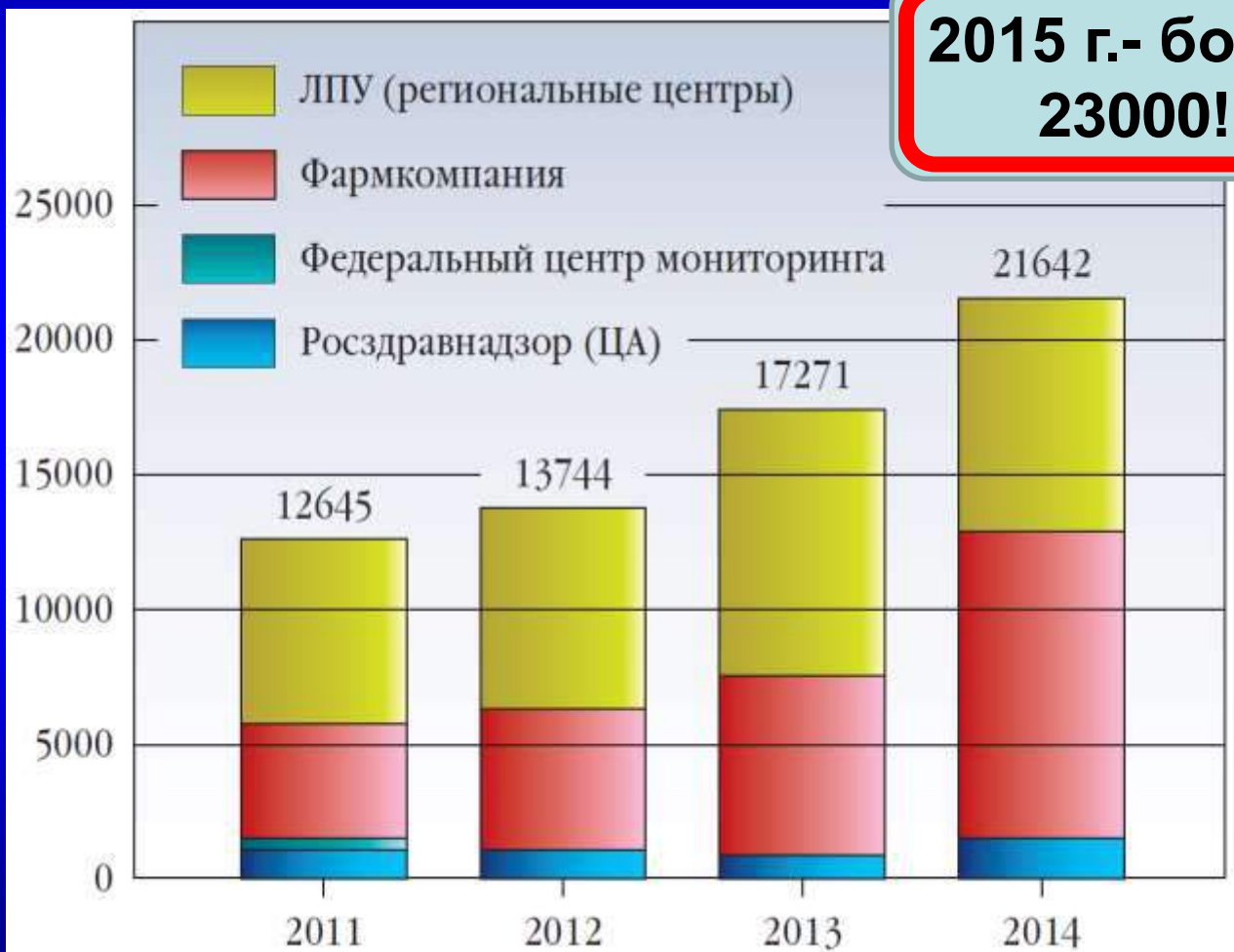
Но в реальной жизни все пациенты не стандартные, а значит нужна персонализация применения лекарств

Стандартизированный подход на основе доказательной медицины (стандарты, протоколы, клинические рекомендации)



Неблагоприятные побочные реакции в РФ

Поступление и источники сообщений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации за 2011–2015 годы



**2015 г.- более
23000!**



Токсический эпидермальный некролиз при применении невирапина (наблюдение Прокофьевой Я.А., Сычева Д.А. 2015)



Гинекомастия, вызванная спиронолктоном (наблюдение Чертовский Я.В., Сычева Д.А., 2015)

От каких факторов
зависит от
индивидуальный
фармакологический
ответ?

50%

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

Совместно
применяемые ЛС и
БАДы

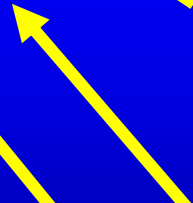
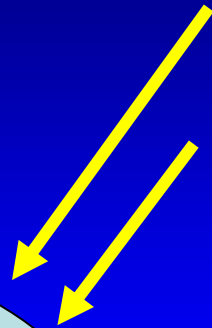
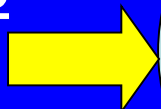
Особенности питания

Вредные привычки:
алкоголь

Индивидуальный
ответ
на лекарство

50%

Генетические
особенности
пациента





<https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/07/13/3064>

Развитие персонализированной медицины в России закреплено в Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 года

«Для прорывного скачка в эффективности медицинской помощи необходимо ускоренное инновационное развитие медицины с формированием персонализированных подходов как к прогнозированию предрасположенности к развитию заболевания, так и к индивидуальной профилактике и лечению на основе индивидуальной генетики и других персональных особенностей человека...»

Выступление Министра здравоохранения Вероники Скворцовой на заседании Совета по стратегическому развитию и приоритетным проектам, материал опубликован 13 июля 2016



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации

В соответствии со статьей 18³ Федерального закона от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ «О стратегическом планировании в Российской Федерации» постановляю:

1. Утвердить прилагаемую Стратегию научно-технологического развития Российской Федерации.

2. Правительству Российской Федерации:

утвердить в 3-месячный срок по согласованию с президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию план мероприятий по реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации;

осуществлять контроль за реализацией названной Стратегии.

3. Рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации руководствоваться положениями Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации при осуществлении своей деятельности в этой сфере, предусмотрев внесение необходимых изменений в государственные программы субъектов Российской Федерации.

4. Настоящий Указ вступает в силу со дня его подписания.



Президент
Российской Федерации В.Путин

Москва, Кремль
1 декабря 2016 года
№ 642



Приоритеты и перспективы научно-технологического развития
Российской Федерации

в) переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов

Персонализированная медицина в рамках концепции 3-5-7P МЕДИЦИНЫ



Профессор
Leroy Hood- автор
концепции 5P
медицины

P

ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

P

ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНА

P

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

P

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА**

P

ПАРТНЕРСКАЯ МЕДИЦИНА

Персонализированная медицина: определение РМС

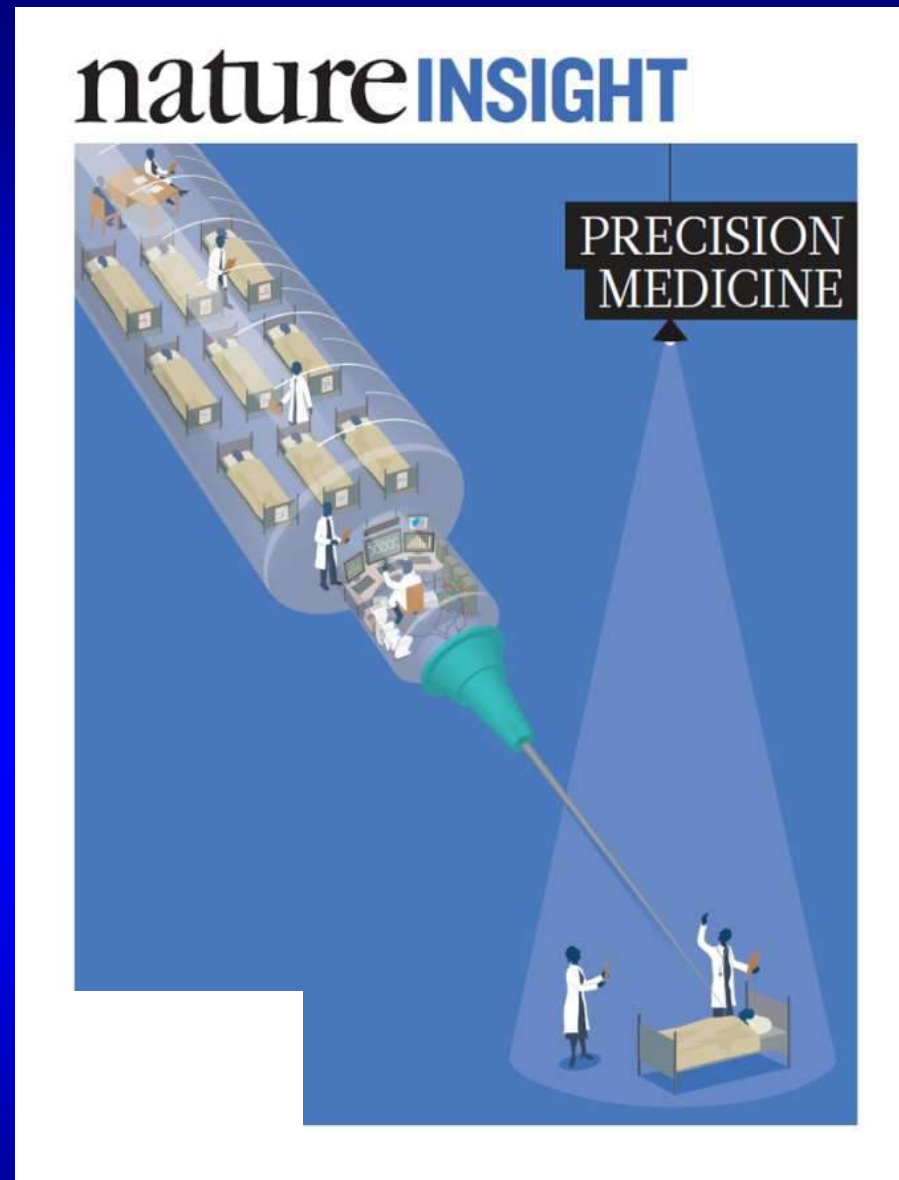


ПМ - это использование новых методов молекулярного анализа для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика, лечение) (2010).

От 3-5-7 Р-
медицины к
прецизионной
(точной)
медицине

БИОМАРКЕРЫ

- ГЕНОМИКА
- ТРАНСКРИПТОМИКА
- ПРОТЕОМИКА
- МЕТАБЛОМИКА
- ...ОМИКА



Принцип «работы» биомаркеров в клинических условиях для персонализации фармакотерапии



На основании исследования биомаркеров (в.ч. геномных) врач выбирает...

ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВО

ПРАВИЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ

С ПРАВИЛЬНО ПОСТАВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ

В ПРАВИЛЬНОЕ ВРЕМЯ

В ПРАВИЛЬНОЙ ДОЗЕ

ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ

В итоге, пациент получает максимально эффективное и безопасное лечение

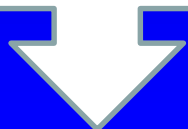


Концентрация лекарства



Правильный ответ на лекарственное средство зависит от его концентрации в организме

Что организм пациента делает с лекарством?



ФАРМАКИКИНЕТИКА

Минимальная токсическая концентрация

Терапевтический диапазон

Минимальная эффективная концентрация

C_{SS}

Время

Всасывание (absorption)

A

Транспортеры (P-гр, OAT, OCT и т.д.)

Распределение (distribution)

D

Транспортеры (P-гр, OAT, OCT и т.д.)

Метаболизм (metabolism)

M

Ферменты I фазы (CYP) и II фазы

Выведение (elimination)

E

Транспортеры (P-гр, OAT, OCT и т.д.)

Биомаркеры индивидуальных ADME- процессов для персонализации выбора и применения лекарств

ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ВЫБОР
ЛЕКАРСТВ И ИХ ДОЗ:

- Возраст
- Клиренс креатинина
- Сигнальная информация -
аллергологический анамнез
и т.д.

Выбор ЛС и
его дозы

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ТЕСТИРОВАНИЕ

Применение ЛС

Терапевтический лекарственный
мониторинг (C_{ss} в крови)

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СУР
(фенотипирование)- по отношению
экзогенных / эндогенных маркерных
субстратов к их метаболитам в
биологических жижкостях



ПЦР в режиме
реального времени

**Выбор ЛС и
его дозы**



Хроматография с МС-
детекцией

Применение ЛС

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ТЕСТИРОВАНИЕ**

**Терапевтический лекарственный
мониторинг (C_{ss} в крови)**

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СУР
(фенотипирование)- по отношению
экзогенных / эндогенных маркерных
субстратов к их метаболитам в
биологических жидкостях**

Когда в условиях практического здравоохранения прежде всего необходимо использование клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины?

КАКИМ ДОЛЖНО БЫТЬ ЛС?

- Безальтернативное ЛС
- ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций
- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.)
- ЛС с узкой терапевтической широтой

КАКИМ ДОЛЖЕН БЫТЬ ПАЦИЕНТ?

- Пациент из группы риска развития неблагоприятных побочных реакций
- С наследственным анамнезом по неблагоприятной побочной реакции

Выбор лекарственного средства для которого необходимо разрабатывать клинико-фармакологические технологии персонализации его применения (на примере собственных исследований 2016-2017 гг.)

«Новые»
лекарственные
средства

«Старые»
лекарственные
средства

«Новые» и «старые»
отечественные
оригинальные
лекарственные
средства

Ген-кандидат подход (изучение SNP в генах-ADME)

?

- Прямые оральные антикоагулянты
- Тикагрелор
- Антагонисты витамина К
- Клопидогрел
- Статины
- Амлодипин
- ИПП
- Гипогликемические средства из группы СМ
- Нейролептики (галоперидол)
- Феназепам

Этапность изучения, разработки и внедрения клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение

Оценка ассоциаций
генотип / активность
ADME / концентрация
ЛС / эффективность и
безопасность в КИ

+ этнические аспекты
+ мета-анализы КИ

Разработка алгоритма
персонализации / «проверка»
алгоритма на «пригодность» в
данной популяции с учетом
этнического состава

Клиническая валидация
алгоритмов персонализации в
рандомизированных
сравнительных КИ

+ мета-анализы КИ

Имплементация: трансфер
методик, выбор приоритетных
для внедрения регионов,
СППР, формирование
компетенций

Клинико-фармакологические технологии персонализации «новых» ЛС

Особенности фармакокинетики прямых оральных антикоагулянтов

Параметр	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан	Дабигатран
Мишень	Фактор Ха	Фактор Ха	Фактор Ха	Тромбин
Биодоступность	66-100%	~66%	~50%	3-7%
Пролекарство	Нет	Нет	Нет	Да
$T_{1/2}$ (ч)	5–13	8–15	9–11	12–14
t_{max} (ч)	2–4	1.5–3.5	1.5	1.5
Почечный клиренс	33%	25%	35%	80%
ADME	CYP3A, P-gp	CYP3A, P-gp	CYP3A, P-gp	CES1, P-gp

ADME-гены- кандидаты

ФК параметры в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1

Пациенты с ишемическим инсультом на фоне ФП

ФК параметры	Генотипы			Значимость (p)
	СС	СТ	ТТ	
Стах, нг/мл Среднее геом. (CV%)	175,9 (40)	97,0 (54)	148,2 (39)	0,383
AUC (0, τ), нг*ч/мл Среднее геом. (CV%)	1314,5 (38)	822,4 (58)	1192,6 (45)	0,501
AUC (0, ∞), нг*ч/мл Среднее геом. (CV%)	2733,5 (52)	2182,9 (82)	7063,9 (67)	0,127
Tmax, ч Медиана (min, max)	4 (1;4)	3 (1;4)	3 (2;4)	0,888
t _{1/2} , ч Среднее (SD)	11,7 (7,1)	16,8 (13,9)	30,5 (23,2)	0,320

Крюков А.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. в печати, 2017

ФК параметры в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5

Пациенты с ишемическим инсультом на фоне ФП

ФК параметры	Генотипы		Значимость (p)
	GG	AG	
С _{тах} , нг/мл Среднее геом. (CV%)	116,5 (53)	170,0 (22)	0,362
AUC (0, τ), нг*ч/мл Среднее геом. (CV%)	940,1 (54)	1395,9 (21)	0,509
AUC (0, ∞), нг*ч/мл Среднее геом. (CV%)	2745,8 (86)	2775,3 (17)	0,840
T _{тах} , ч Медиана (min, max)	3,5 (1;4)	2 (1;3)	0,156
t ¹ / ₂ , ч Среднее (SD)	18,4 (15)	11,1 (2,5)	0,633

Крюков А.В.,
Сычев Д.А.,
Андреев Д.А. и др.
в печати, 2017

Уровни равновесных концентраций дабигатран у пациентов с различными генотипами по полиморфным маркерам генов ABCB1 и CES1

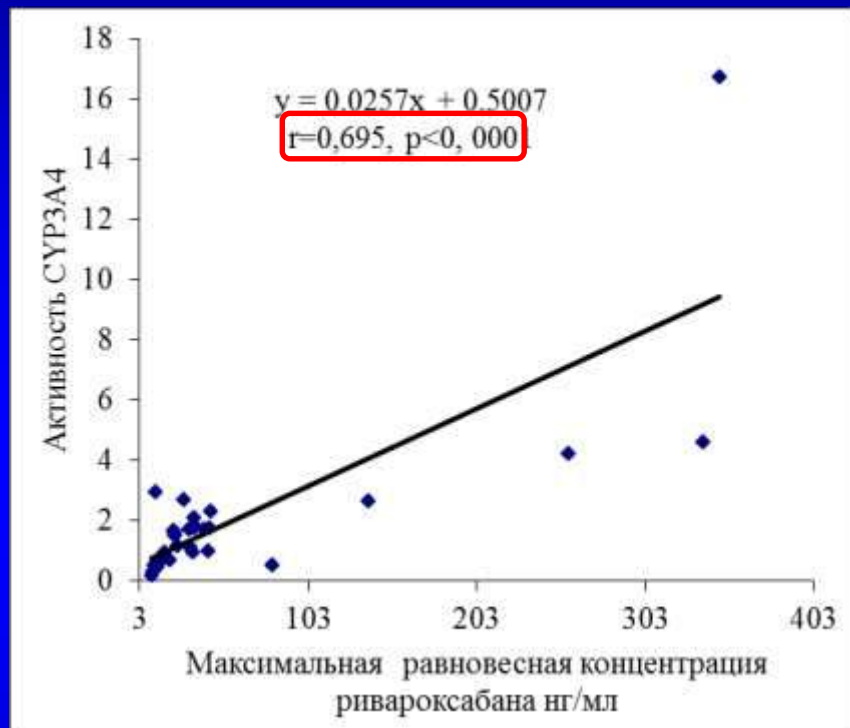
Пиковая равновесная концентрация дабигатрана была выше при определенном сочетании генотипов

- Обнаружена взаимосвязь между уровнями равновесных концентраций дабигатрана и кровотечениями

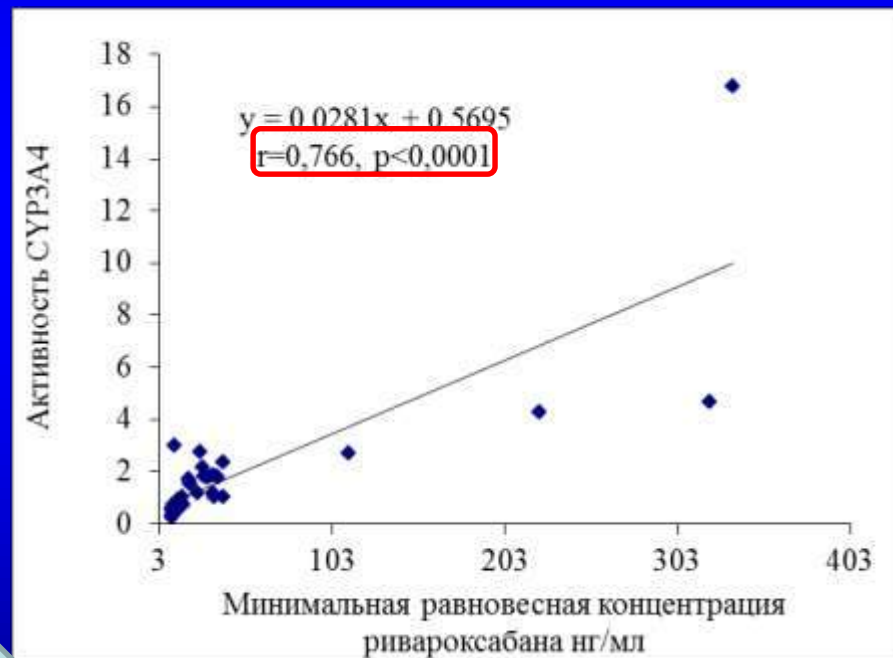
Пациенты после эндопротезирования



Взаимосвязь уровней равновесных концентраций ривароксабана и активностью СУРЗА (кортизол / 6-бета-гидрокортизол в моче)



Пациенты с тромбозом глубоких вен



- Не обнаружено взаимосвязи между уровнями равновесных концентраций ривароксабана и динамикой тромбов по данным УЗДГ
- Но с кровотечениями обнаружено

Клинико-фармакологические технологии персонализации «старых» ЛС

Dmitriy Alexeyevich Sychev, Aleksandr Vladimirovich Rozhkov*, Ruslan Evgenyevich Kazakov and Anna Viktorovna Ananichuk

The impact of CYP4F2, ABCB1, and GGCX polymorphisms on bleeding episodes associated with acenocoumarol in Russian patients with atrial fibrillation

DOI 10.1515/dmpt-2016-0014

Received May 26, 2016; accepted August 8, 2016

was established, CYP4F2 could still be a genetic factor responsible for the personal variability of AC metabolism.

Table 3: Effects of the *CYP4F2* Rs2108622, *ABCB1*, and *GGCX* genotypes on bleeding and hypocoagulation episodes frequencies in patients.

Genotype	No. patients (%)	No. bleedings (%)	INR >3 (%)	Comparison among different genotypes	No. bleedings >3		
					CC	p-value	
<i>CYP4F2</i>							
	50	20	29	CC vs. TT	0.3438	0.5794	
CC	30 (60)	14 (70)	17 (58.6)	CC vs. CT	0.6522	0.7588	
CT	17 (34)	6 (30)	11 (38)	CC vs. CT TT	0.2576	1.0	
TT	3 (6)	0	1 (3.4)	CT vs. CC TT	0.8549	0.5565	
<i>ABCB1</i>							
	50	20	29	CC vs. TT	0.1794	0.2290	
CC	10 (20)	1 (5)	8 (27.6)	CC vs. CT	0.0280	0.2516	
CT	25 (50)	13 (65)	13 (44.8)	CC vs. CT TT	0.0366	0.1674	
TT	15 (30)	6 (30)	8 (27.6)	CT vs. CC TT	0.1482	0.5672	
<i>GGCX</i>							
	50	20	29	CC vs. CG	0.3811	0.3803	
CC	44 (88)	19 (95)	24 (82.8)				
CG	6 (12)	1 (5)	5 (17.2)				

У пациентов с генотипом CC по C3435T гена ABCB1 чаще отмечались кровотечения при применении аценокумарола при ФП

У пациентов с генотипом CC гена CYP4F2 более высокие частоты кровотечений при применении аценокумарола

Table 4: Effects of the *CYP4F2* Rs2108622, *ABCB1*, and *GGCX* genotypes on mean daily AC dose in Russians patients.

Gene	Single-nucleotide polymorphism	Data			p-Value			Mean dose		
		CC	CT (CG)	TT	CC vs. CT	CC vs. TT	CC vs. CT+TT	CC	CT (CG)	TT
<i>CYP4F2</i>	rs2108622	30	17	3	0.0366	0.4177	0.0314	2.7 ± 1.02	3.35 ± 1.1	3.17 ± 0.76
<i>ABCB1</i>	rs1045642	10	25	15	0.0592	0.1796	0.0855	3.45 ± 1.34	2.64 ± 1.01	3.1 ± 0.86
<i>GGCX</i>	rs11676382	44	6	0	0.7121			2.91 ± 1.0	3.08 ± 1.69	

Влияние гаплотипов CYP2C19, CYP3A5, CYP4F2 на антиагрегантное действие клопидогрела при ОКС после ЧКВ

Гены CYP				Statistics		
CYP2C19*2 (rs4244285)	CYP2C19*17 (rs1224856)	CYP3A5*3 (rs776746)	CYP4F2*3 (rs2108622)	Freq.	Difference (95% CI)	P
G	C	G	C	0.5514	0.00	---
G	T	G	C	0.1007	12.88 (1.44 - 24.31)	0.03
G	T	G	T	0.0112	50.02 (19.15 - 80.89)	0.002

Сочетание генотипов по CYP2C19*2, CYP3A5*3, CYP4F2*3 прогнозирует высокую остаточную реактивность тромбоцитов- проявление резистентности

Do *CYP2C19* and *ABCB1* gene polymorphisms and low *CYP3A4* isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients?

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
18 September 2017
Number of times this article has been viewed

Eric Rytkin¹
Karin B Mirzaev¹
Elena A Grishina¹
Valeriy V Smirnov²
Kristina A Ryzhikova¹
Zhannet A Sozaeva¹
Michael Iu Giliarov²
Denis A Andreev²
Dmitriy A Sychev¹

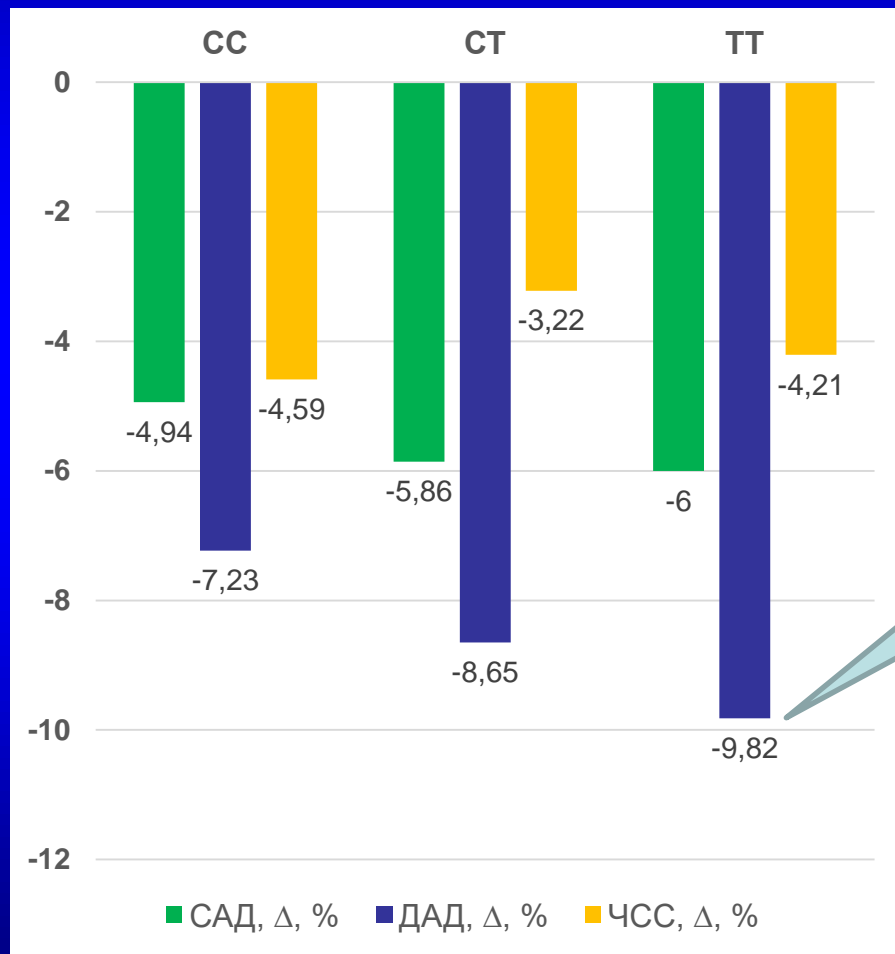
¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Активность СYP3A (кортизол/6-бетагидрокортизол) была ниже у пациентов с развитием тромбоза стентов на фоне применения клопидогрела при ОКС

Results

Low mean 6-beta-hydroxycortisol/cortisol ratio is indicative of impaired *CYP3A4* activity and was associated with higher risk of thrombosis (β coefficient=0.022, SE 0.009, $p=0.021$ in the linear regression model). The increase in the length of the implanted stent was associated with higher risk of restenosis (β coefficient=0.006, SE=0.002, $p=0.001$ in the linear regression model). The presence of the *CYP2C19**2 polymorphism did not affect the incidence of stent thrombosis (β coefficient=-1.626, SE=1.449, $p=0.262$ in the logistic regression model), nor did the *CYP2C19**17 (β coefficient=-0.907, SE=1.438, $p=0.528$ in the logistic regression model) and *ABCB1* 3435 polymorphisms (β coefficient=1.270, SE=1.442, $p=0.378$ in the logistic regression model).

Динамика АД и ЧСС на фоне терапии амлодипином у пациентов с АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1



У пациентов с генотипом ТТ наблюдается более выраженное снижение ДАД по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС (p=0.04)

Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
27 September 2017
Number of times this article has been viewed

Найдена взаимосвязь между генотипами по CYP2C19 (EM, UM, IM, PM) и уровнями омепразола и его метаболита в моче при язвенной болезни

Natalia P Denisenko¹⁻³
Dmitriy A Sychev²
Zhanna M Sizova³
Valeriy V Smirnov^{4,5}
Kristina A Ryzhikova¹
Zhannet A Sozaeva¹
Elena A Grishina¹

¹Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare, Moscow, Russia; ²Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare, Moscow, Russia; ³Department of Social Expertise, Urgent and Outpatient Therapy, First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare, Moscow, Russia; ⁴Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare, Moscow, Russia; ⁵Laboratory of Clinical Pharmacology, National Research Centre, Institute of Immunology, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia



Figure 1 Urine metabolic ratio of omeprazole in patients with predicted CYP2C19 phenotypes based on CYP2C19 genotypes.

Abbreviations: EMs, extensive metabolizers; UMs, ultrarapid metabolizers; IMs, intermediate metabolizers; PMs, poor metabolizers.

Dmitry A. Sychev, Mikhail S. Zastrozhin*, Igor I. Miroshnichenko, Natalia V. Baymeeva, Valery V. Smirnov, Elena A. Grishina, Kristina A. Ryzhikova, Karin B. Mirzaev, Dmitry D. Markov, Valentin Y. Skryabin, Nataliya E. Snalina, Polina G. Nosikova, Ludmila M. Savchenko and Evgeny A. Bryun

Genotyping and phenotyping of *CYP2D6* and *CYP3A* isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration

<https://doi.org/10.1515/dmpt-2017-0021>

Received June 13, 2017; accepted July 13, 2017

Methods: The study included 69 male patients with use disorder. Genotyping was performed using th

Взаимосвязи между концентрацией галоперидола и активностью CYP3A и CYP2D6 не обнаружена!

Концентрация галоперидола бы выше у пациентов с генотипом GA, что было сопряжено с более высокой частотой НПР при СОА

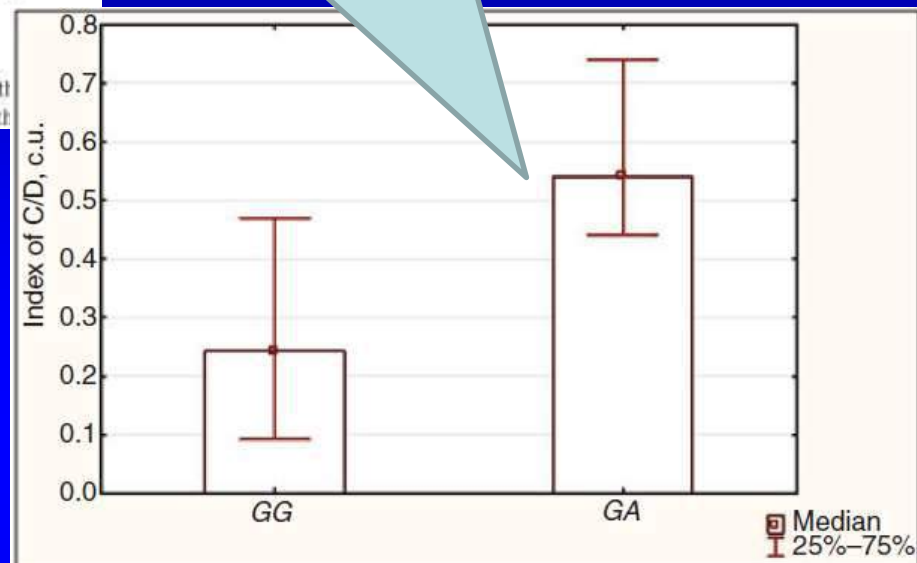


Figure 1: Concentration/dose index in patients with GG and GA genotypes on polymorphic marker *CYP2D6* (1846G>A).

Table 5: Rates of Spearman's correlation coefficient between phenotyping results and the results of pharmacokinetic examination.

Ratio	Concentration of haloperidol, ng/mL			Index of C/D, c.u.		
	Total group	Haloperidol in injections	Haloperidol in tablet	Total group	Haloperidol in injections	Haloperidol in tablet
Cortisol, ng/mL	-0.064	0.057	-0.251	-0.125	-0.014	-0.281
6-β-Hydroxycortisol, ng/mL	-0.119	-0.095	-0.186	-0.127	-0.101	-0.205
6-β-Hydroxycortisol/cortisol, c.u.	-0.091	-0.205	0.097	-0.032	-0.168	0.122
Pinoline, pg/mL	-0.162	-0.098	-0.226	-0.073	0.027	-0.139
HO-THBC, pg/mL	-0.220	-0.295	-0.118	-0.186	-0.189	-0.157
HO-THBC/Pinoline, c.u.	-0.040	-0.228	0.111	-0.086	-0.208	-0.025

The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
14 September 2016
Number of times this article has been viewed

Dmitry Alekseevich Sychev¹
Mikhail Sergeevich
Zastrozhin¹⁻³
Valery Valerieevich Smirnov⁴
Elena Anatolievna Grishina¹
Ludmila Mikhailovna
Savchenko¹
Evgeny Alekseevich Bryun^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation,

²Department of Public Health, Moscow Research and Practical Centre for Narcology, ³Peoples' Friendship University of Russia, ⁴National Research Center, Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Однако взаимосвязь между активностью CYP2D6 и эффективностью галоперидола была обнаружена при ОАС!

Table 6 Difference in scores on scales in patients who received haloperidol in tablet form with the GG and GA genotype of *CYP2D6* gene by polymorphic marker 1846G>A

Scale	Genotype GG (N=30)	Genotype GA (N=8)	P-value
SoPA	10.55±1.31	11.72±0.64	<0.001
HARS	13.38±1.34	15.42±0.86	<0.001
BAI	20.14±2.31	23.31±0.88	<0.001
CARS	4.16±0.54	4.51±0.20	<0.001
ZARS	16.52±1.76	18.66±0.72	<0.001
SARS	33.04±3.43	40.18±1.25	<0.001
HDRS	11.47±2.19	12.43±2.71	<0.01
UKU	-7.79±1.55	-9.9±0.62	<0.001
SAS	-4.08±0.68	-4.6±0.26	<0.001

Note: Data shown as mean ± SD.

Abbreviations: SoPA, Scale of Pathological Addiction; HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; BAI, Beck Anxiety Inventory; CARS, Covi Anxiety Scale; ZARS, Zung Self-Rating Anxiety Scale; SARS, Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Rating Scale for Depression; UKU, Udvald for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale; SAS, Simpson–Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms; SD, standard deviation.

Table 8 Spearman's correlation coefficients (r_s), demonstrating correlation between concentration of pinoline, 6-HO-THBC, and difference between values of scales before and after haloperidol therapy in patients receiving haloperidol in tablet form

Scale	r_s		r_s		Ratio 6-HO-THBC/pinoline	P-value
	Concentration of pinoline	P-value	Concentration of 6-HO-THBC	P-value		
SoPA	0.554	<0.01	-0.386	<0.05	-0.667	<0.01
HARS	0.544	<0.01	-0.371	<0.05	-0.689	<0.01
BAI	0.339	<0.05	-0.404	<0.05	-0.558	<0.01
CARS	0.734	<0.001	-0.522	<0.05	-0.851	<0.001
ZARS	0.455	<0.05	-0.420	<0.05	-0.605	<0.001
SARS	0.443	<0.05	-0.359	<0.05	-0.586	<0.01
HDRS	0.388	<0.05	-0.140	>0.05	-0.445	<0.05
UKU	-0.615	<0.001	0.539	<0.01	0.797	<0.001
SAS	-0.744	<0.001	0.577	<0.01	0.895	<0.001

Abbreviations: 6-HO-THBC, 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline; SoPA, Scale of Pathological Addiction; HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; BAI, Beck Anxiety Inventory; CARS, Covi Anxiety Scale; ZARS, Zung Self-Rating Anxiety Scale; SARS, Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Rating Scale for Depression; UKU, Udvald for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale; SAS, Simpson–Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms.

Dmitriy A. Sychev, Irina S. Burashnikova* and Ruslan E. Kazakov

1846G>A polymorphism of *CYP2D6* gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study

DOI 10.1515/dmpt-2016-0027

Received August 5, 2016; accepted October 20, 2016; previously published online November 22, 2016

evidence-based indications for pharmacogenetic testing in clinical practice.

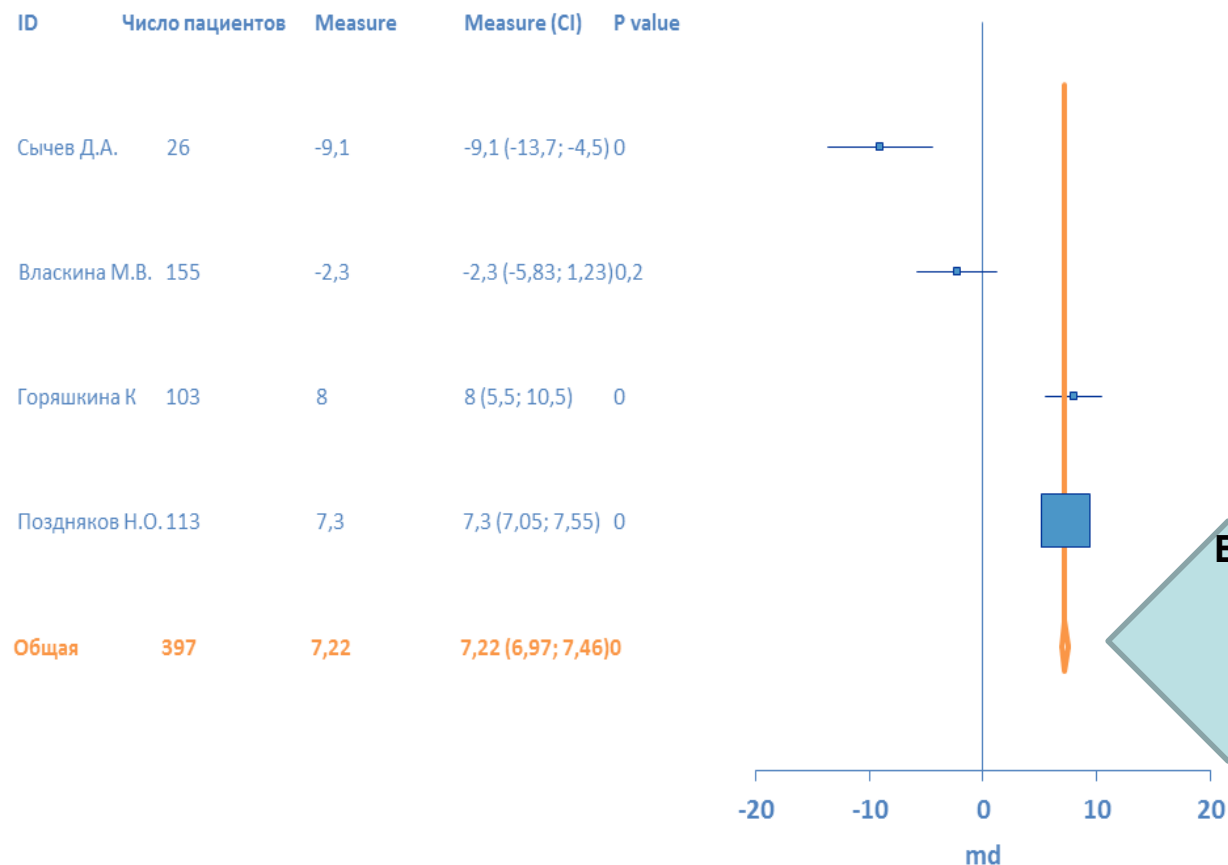
Подтверждена ассоциация генотипа GA по G1846A с развитием экстрапирамидных расстройств при применении нейролептиков у пациентов с шизофренией у этнических татар

Table 4: Frequency of genotypes and alleles of the *CYP2D6* gene by polymorphic marker 1846G>A in schizophrenic patients receiving haloperidol monotherapy with and without extrapyramidal side effects.

<i>CYP2D6</i> genotype	EPD+ (n=27)		EPD- (n=27)		p-Value
	n	%	n	%	
1846GG	12	44.4	22	81.5	0.01
1846GA	14	51.9	4	14.8	0.008
1846AA	1	3.7	1	3.7	1.509
Hardy-Weinberg equilibrium	$\chi^2 = 1.6$ (p > 0.05)		$\chi^2 = 1.69$ (p > 0.05)		–
1846G	38	70.4	48	88.9	0.03
1846A	16	29.6	6	11.1	0.03

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на развитие брадикардии при применении метопролола у пациентов с ИБС: мета-анализ отечественных исследований

Форест-график Δ ЧСС в группах *1/*1 и *1/*4



Выраженная брадикардия при применении метопролола у пациентов – «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 (генотип CYP2D6*1/*4)

**Клинико-фармакологические технологии
персонализации отечественных
оригинальных ЛС**

Компьютерное моделирование для идентификации ADME-генов кандидатов феназепама (*in silico*)

Наиболее вероятно,
что феназепам
субстрат
изоферментов:

**CYP3A4 (Rank =
2.57)**

**CYP2B6 (Rank =
2.51)**

**CYP2C19 (Rank =
2.04)**

**CYP2A6 (Rank =
2.02)**

**CYP2C9 (Rank =
2.00)**

Вероятно, что
феназепам субстрат
изоферментов:

**CYP2E1 (Rank =
1.62)**

**CYP3A5 (Rank =
0.99)**

Наименее вероятно,
что феназепам
субстрат
изоферментов:

**CYP1A2 (Rank =
0.55)**

**CYP2D6 (Rank =
0.36)**

**CYP1A1 (Rank =
0.24)**

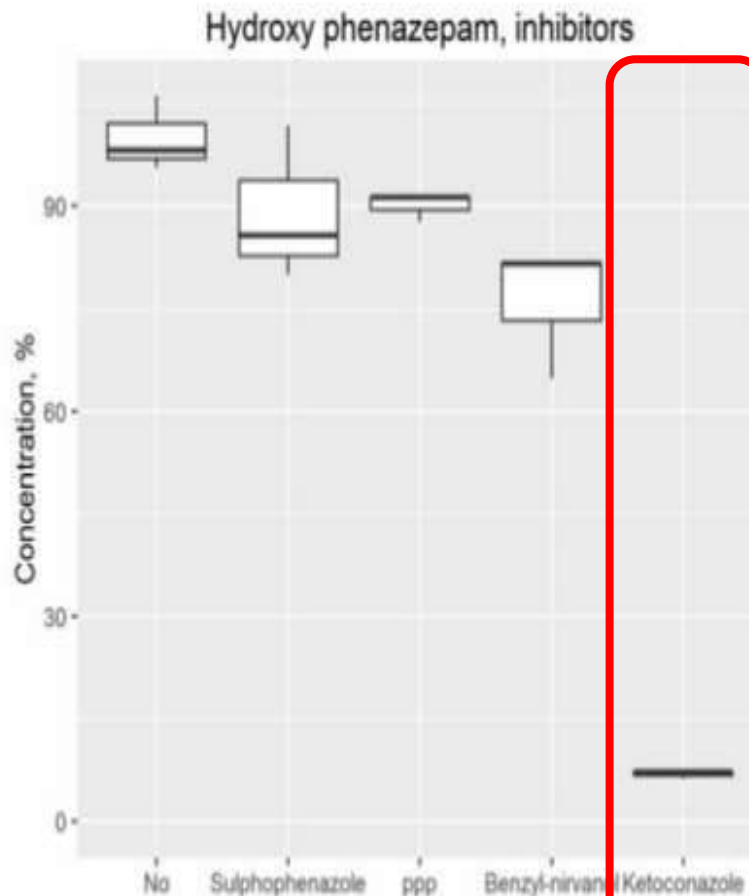
При помощи программных пакетов PASS, PASS Affinities и GUSAR проведен анализ «структура-свойство» для установления наиболее вероятных изоферментов-метаболизаторов БДХФБД на обучающих выборках из базы BIOVIA Metabolite

Исследование на клеточных культурах в микробиореакторе для идентификации ADME-генов кандидатов феназепама (*in vitro*)

Культура гепатоцитов линии HepaRG, экспрессирующих изоферменты цитохрома P450



Панель субстратов и ингибиторов для CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6

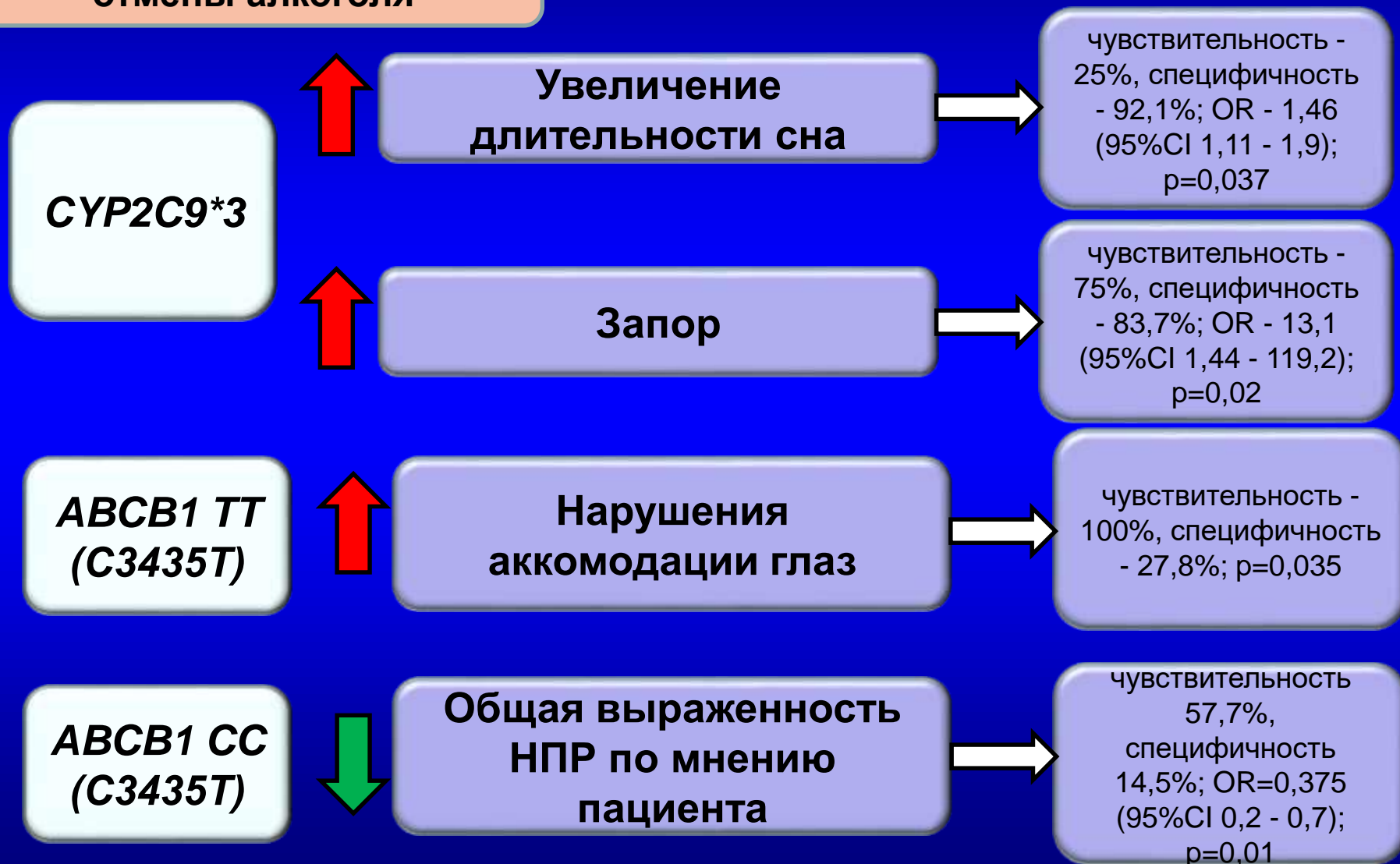


В присутствии кетоконазола – специфичного ингибитора **CYP3A4** значительно замедлялся метаболизм феназепама

=P-gp
(ген ABCB1)

Ассоциация носительства аллельных вариантов генов CYP2C9*3, ABCB1 с НПР фенозапама

Пациенты с синдромом отмены алкоголя



Этапность изучения, разработки и внедрения клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение

Оценка ассоциаций
генотип / активность
ADME / концентрация ЛС
/ эффективность и
безопасность в КИ

+ этнические аспекты
+ мета-анализы КИ

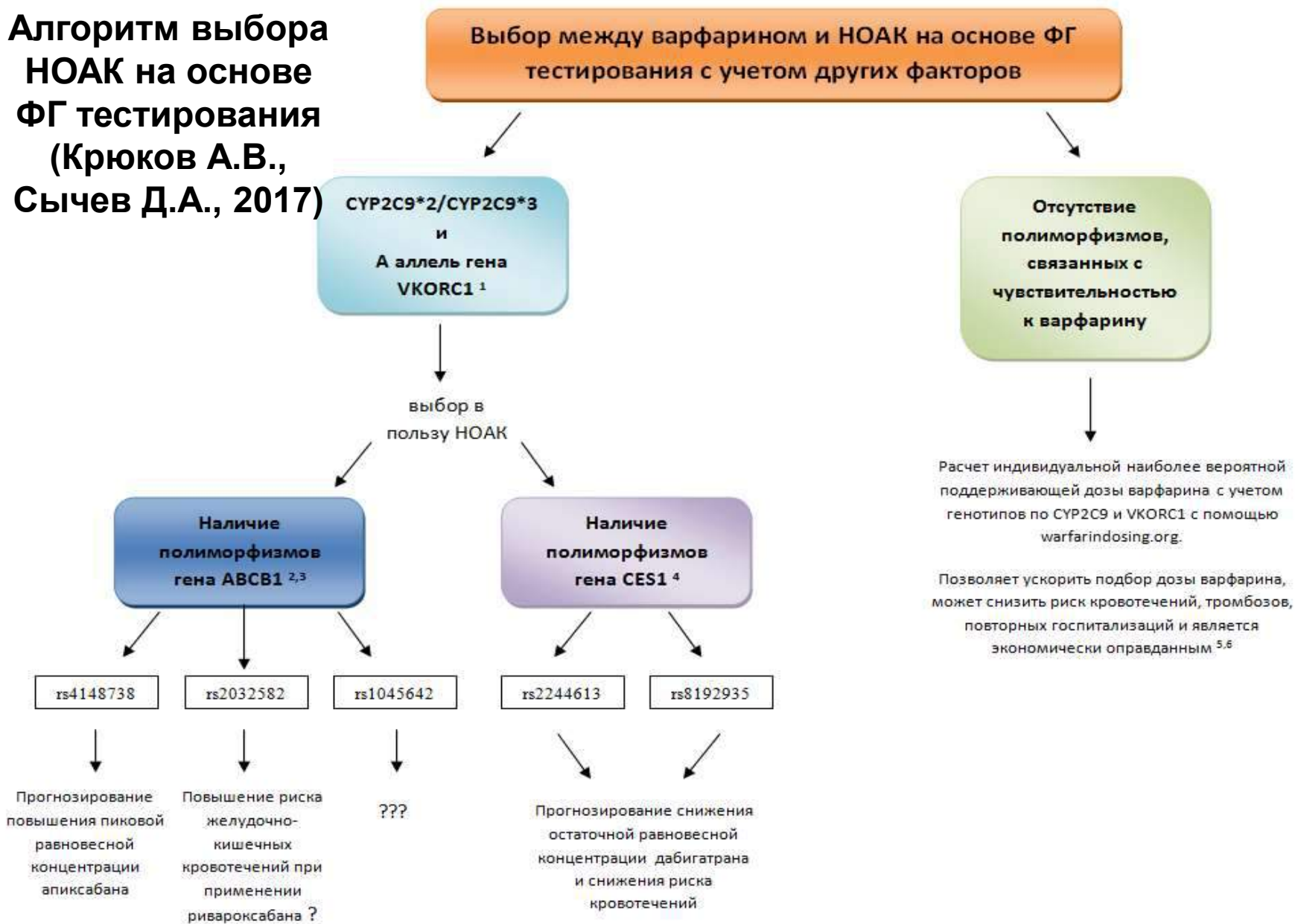
**Разработка алгоритма
персонализации / «проверка»
алгоритма на «пригодность» в
данной популяции с учетом
этнического состава**

Клиническая валидация
алгоритмов персонализации в
рандомизированных
сравнительных КИ

+ мета-анализы КИ

Имплементация: трансфер
методик, выбор приоритетных
для внедрения регионов,
СППР, формирование
компетенций

Алгоритм выбора НОАК на основе ФГ тестирования (Крюков А.В., Сычев Д.А., 2017)



1. Mazur-Bialy AI et al. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. // Thromb Res. 2013. Vol.131.№3. P.279-80.

2. Dimatteo C. et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. // Thromb. Res. 2016. Vol. 145. P. 24–26.

3. Ing Lorenzini K. et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 494.

4. Paré G. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. // Circulation. 2013. Vol. 127. № 13. P. 1404–1412.

5. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. // J Am Coll Cardiol. 2011 Vol.57, №5. P.612-8.

6. You JH. Pharmacogenomic evaluation of warfarin pharmacogenetics. // Expert Opin Pharmacother. 2011. Vol.12, №3. P.435-41.

Dmitriy Alexeyevich Sychev, Aleksandr Vladimirovich Rozhkov*, Anna Viktorovna Ananichuk and Ruslan Evgenyevich Kazakov

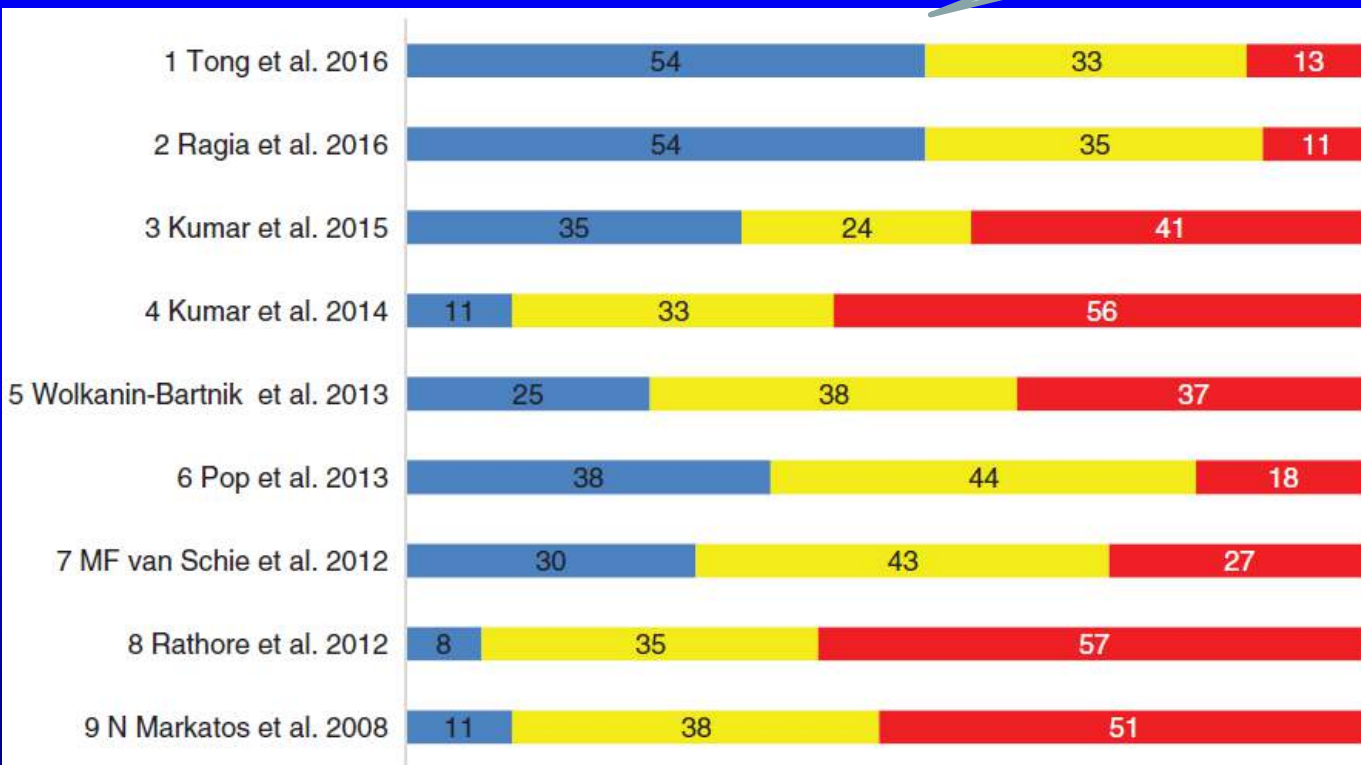
Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients

DOI 10.1515/dmpt-2016-0043

Received December 13, 2016; accepted March 28, 2017

dosing formula of acenocoumarol maintenance doses in Russian patients.

Ни один из разработанных за рубежом алгоритмов персонализации дозирования аценокумарола у пациентов с ФП на основе ФГ стетирования (по CYP2C9, CYP4F2, GGCX, ABCB1, VLORC1) «не подходит» российским пациентам!



«Лучший» алгоритм, «попадание» у 44% российских пациентов!

Figure 1: Percentages of patients with underestimated (blue), ideal (yellow), and overestimated (red) calculated doses of acenocoumarol.

Этапность изучения, разработки и внедрения клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение

Оценка ассоциаций
генотип / активность
ADME / концентрация ЛС
/ эффективность и
безопасность в КИ

+ этнические аспекты
+ мета-анализы КИ

Разработка алгоритма
персонализации / «проверка»
алгоритма на «пригодность» в
данной популяции с учетом
этнического состава

**Клиническая валидация
алгоритмов персонализации в
рандомизированных
сравнительных КИ**

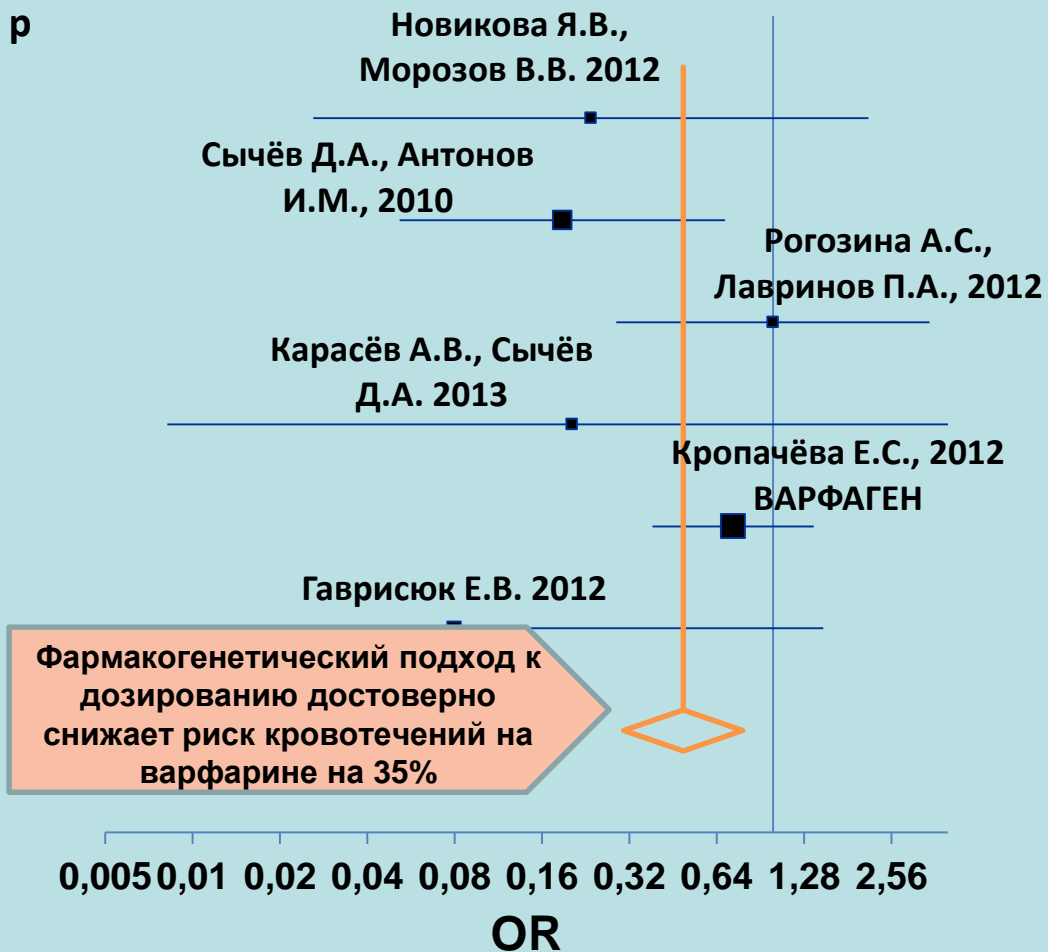
+ мета-анализы КИ

Имплементация: трансфер
методик, выбор приоритетных
для внедрения регионов,
СППР, формирование
компетенций

Мета-анализ отечественных проспективных исследований: влияние ФГ на кровотечения

(Иващенко Д.В., Русин И.В., Сычев Д.А., 2014)

OR (95%CI)	Вес, %	Значение p
0,24 (0,03; 2,13)	7,84%	0,2
0,19 (0,05; 0,68)	25,68%	0,01
1 (0,29; 3,47)	9,62%	1
0,2 (0,01; 5,05)	3,57%	0,33
0,73 (0,38; 1,38)	42,78%	0,33
0,08 (0; 1,49)	10,51%	0,09
0,49 (0,31; 0,78)	100%	0,01



Тест на гетерогенность:
 $p=0,22$; $I^2=27,5\%$

Этапность изучения, разработки и внедрения клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение

Оценка ассоциаций
генотип / активность
ADME / концентрация ЛС
/ эффективность и
безопасность в КИ

+ этнические аспекты
+ мета-анализы КИ

Разработка алгоритма
персонализации / «проверка»
алгоритма на «пригодность» в
данной популяции с учетом
этнического состава

Клиническая валидация
алгоритмов персонализации в
рандомизированных
сравнительных КИ

+ мета-анализы КИ

**Имплементация: трансфер
методик, выбор
приоритетных для внедрения
регионов, СППР,
формирование компетенций**

**Этнофармакогенетические исследования-
основа этнической чувствительности к
лекарственным средствам и определение
приоритетности внедрения тех или иных
клинико-фармакологических технологий в
регионах России**

Фармакогенетика ADME народов Дагестана

Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan

Karin B. Mirzaev,¹ Dmitry A. Sychev,¹ Kristina A. Ryzhikova,¹ Olga D. Konova,¹
 Suleiman N. Mammaev,² Daniyal M. Gafurov,³ Grigorij N. Shuev,¹
 Elena A. Grishina,¹ and Zhannet A. Sozaeva¹

Среди аварцев, лакцев и даргинцев чаще выявляются медленные метаболизаторы по CYP2C19- чаще может встречаться резистентность к клопидогрелу (альтернатива-тикагрелор)

SNP	Total (n/allele)		Allele, n (%)		Odds ratio	95% confidence interval	p	Reference
	Avars	Russians	Avars	Russians				
CYP2C19*2	90/180	290/580	22 (12.7)	66 (11.4)	1.08	0.64–1.81	0.78	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*3	90/180	290/580	0 (0.0)	2 (0.3)	0.78	0.03–16.43	1	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*17	90/180	971/1942	36 (20.0)	531 (27.3)	0.66	0.45–0.97	0.04	Sychev <i>et al.</i> (2016)
CYP2C9*3	90/180	290/580	28 (15.5)	39 (6.7)	2.55	1.52–4.28	0.0008	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2D6*4	90/180	290/580	23 (12.8)	105 (18.1)	0.66	0.40–1.07	0.11	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
ABCB1 (C3435T)	90/180	290/580	100 (55.5)	315 (54.3)	1.05	0.75–1.47	0.79	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
SLCO1B1*5	90/180	1071/2142	26 (14.4)	466 (21.8)	0.6	0.39–0.93	0.02	Sychev <i>et al.</i> (2016)

SNP	Total (n/allele)		Allele, n (%)		Odds ratio	95% Confidence interval	p	Reference
	Laks	Russians	Laks	Russians				
CYP2C19*2	46/92	290/580	13 (14.1)	66 (11.4)	1.28	0.67–2.43	0.48	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*3	46/92	290/580	2 (4.3)	2 (0.3)	6.42	0.89–46.19	0.09	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*17	46/92	971/1942	19 (20.6)	531 (27.3)	0.69	0.41–1.15	0.19	Sychev <i>et al.</i> (2015)
CYP2C9*3	46/92	290/580	18 (19.5)	39 (6.7)	3.37	1.83–6.2	0.0002	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2D6*4	46/92	290/580	17 (18.5)	105 (18.1)	1.02	0.58–1.80	0.88	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
ABCB1 (C3435T)	46/92	290/580	63 (68.5)	315 (54.3)	1.82	1.14–2.92	0.01	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
SLCO1B1*5	46/92	1071/2142	9 (9.7)	466 (21.8)	0.39	0.19–0.78	0.008	Sychev <i>et al.</i> (2016)

Быстрых метаболизаторов по CYP2C19 больше среди русских по сравнению с аварцами- чаще кровотечения могут быть при применении клопидогрела

SNP	Total (n/allele)		Allele, n (%)		Odds ratio	95% Confidence interval	p	Reference
	Dargins	Russians	Dargins	Russians				
CYP2C19*2	50/100	290/580	5 (5.0)	66 (11.4)	0.4	0.16–1.04	0.052	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*3	50/100	290/580	0 (0.0)	2 (0.3)	1.15	0.05–24.17	1	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2C19*17	50/100	971/1942	24 (24.0)	531 (27.3)	0.83	0.52–1.34	0.53	Sychev <i>et al.</i> (2015)
CYP2C9*3	50/100	290/580	16 (16.0)	39 (6.7)	2.64	1.41–4.94	0.004	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
CYP2D6*4	50/100	290/580	19 (19.0)	105 (18.1)	1.06	0.61–1.82	0.88	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
ABCB1 (C3435T)	50/100	290/580	63 (63.0)	315 (54.3)	1.43	0.92–2.21	0.12	Gaikovitch <i>et al.</i> (2003)
SLCO1B1*5	50/100	1071/2142	10 (10.0)	466 (21.8)	0.39	0.2–0.77	0.007	Sychev <i>et al.</i> (2016)

Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
31 March 2017
Number of times this article has been viewed

Среди нанайцев чаще выявляются медленные метаболизаторы по CYP2C19 (резистентность к клопидогрелу, альтернатива- тикагрелор), но реже медленные метаболизаторы по CYP2D6 (меньше НПР на психотропные ЛС и бета-адреноблокаторы)

Dmitrij Alekseevitch Sychev¹

Grigorij Nikolaevich Shuev¹

Salavat Shejhovich

Suleymanov²

Kristina Anatol'evna

Ryzhikova³

Karin Badavievich Mirzaev³

Elena Anatol'evna Grishina³

Natalia Evgenievna Snalina³

Zhannet Alimovna Sozaeva³

Anton Mikhailovich

Grabuzdov⁴

Irina Andreevna Matsneva⁴

¹Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of

Table 2 Comparison of frequencies of SNPs between Nanai and Russian groups

	Subjects, n/alleles, n		*X, n (%)		P-value [†]	OR	95% CI
	Nanai	Russian	Nanai	Russian			
CYP2C9*3	70/140	642/1,284 ^{27,28}	8 (5.7)	74 (5.8)	1	0.99	0.47–2.1
CYP2C19*2	70/140	642/1,284 ^{27,28}	34 (24.3)	158 (12.3)	0.0002	2.29	1.5–3.48
CYP2C19*3	70/140	290/580 ²⁷	12 (8.6)	2 (0.3)	<0.0001	27.1	5.98–122.59
CYP2C19*17	70/140	971/1,942 ²⁹	3 (2.1)	531 (27.3)	<0.0001	0.06	0.02–0.18
CYP2D6*4	70/140	642/1,284 ^{27,28}	2 (1.4)	224 (17.4)	<0.0001	0.07	0.02–0.28
ABCB1	70/140	290/580 ²⁷	63 (45)	315 (54.3)	0.059	0.69	0.48–0.99
SLCO1B1*5	70/140	1,071/2,142 ¹⁵	33 (23.6)	466 (21.8)	0.69	1.11	0.74–1.66

Notes: *X, minor allele frequency; †frequencies of Nanai vs Russian alleles compared using accurate Fisher criterion. Differences significant at $P < 0.05$.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; SNPs, single nucleotide polymorphisms.

Аналогичные результату- у якутов (n=268) и бурятов (n=114)- в печати.

The frequency of *SLCO1B1**5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
25 May 2016
Number of times this article has been viewed

У якутов С аллель по *SLCO1B1**5 встречалась в 2 раза чаще чем у русских - меньшая предрасположенность к статиновой миопатии

Dmitrij Alekseevitch Sychev¹
Grigorij Nikolaevich Shuev²
Jana Valer'evna Chertovskih³
Nadezhda Romanovna Maksimova³
Andrej Vladimirovich Grachev¹
Ol'ga Aleksandrovna Syrkova²

¹Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. ²Faculty of Postgraduate Education, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk. ³Genetic Laboratory, Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

Table 1 Results of comparison of frequency of C-allele of *SLCO1B1*, Russian and Sakha (Yakutia) versus published data

Population	n	TT genotype	TC genotype	CC genotype	T allele*	C allele*	Comparison with Russian		Comparison with Sakha (Yakutia)			
							Chi-squared	P	OR (95% CI)	Chi-squared	P	OR (95% CI)
Russian Federation, Russians	1,071	665 (62%)	346 (32%)	60 (6%)	1,676 (78%)	466 (22%)	–	–	–	8.9	0.0028	2.2 (1.32–3.70)
Russian Federation, Sakha (Yakutia)	76	62 (82%)	11 (14%)	3 (4%)	135 (89%)	17 (11%)	8.9	0.0028	0.45 (0.27–0.76)	–	–	–
Brazil ¹¹	216	152 (71%)	59 (27%)	5 (2%)	363 (84%)	69 (16%)	7.1	0.0078	0.68 (0.52–0.90)	1.69	0.19	1.5 (0.86–2.66)
China ¹²	272	205 (75%)	62 (23%)	5 (2%)	472 (87%)	72 (13%)	19.3	<0.0001	0.55 (0.42–0.72)	0.28	0.59	1.2 (0.69–2.13)
China ¹³	363	256 (71%)	95 (26%)	12 (3%)	607 (83%)	119 (17%)	9.4	0.002	0.70 (0.56–0.88)	2.2	0.136	1.56 (0.91–2.68)
China ¹⁴	140	111 (79%)	27 (19%)	2 (2%)	249 (89%)	31 (11%)	16.8	<0.0001	0.45 (0.30–0.66)	0.0013	0.97	0.99 (0.53–1.85)
China ¹⁵	373	281 (75%)	82 (22%)	10 (3%)	644 (86%)	102 (14%)	22.6	<0.0001	0.63 (0.45–0.72)	0.48	0.49	1.26 (0.73–2.17)
France ¹⁶	724	519 (72%)	193 (26.5%)	12 (1.5%)	1,231 (85%)	217 (15%)	25.6	<0.0001	0.63 (0.53–0.75)	1.3	0.25	1.4 (0.83–2.37)
Japan ¹⁷	64	44 (73%)	20 (27%)	0 (0%)	108 (84%)	20 (16%)	2.4	0.12	0.66 (0.41–1.08)	0.83	0.36	1.47 (0.73–2.95)

Note: *Number (allele frequency).

(82%), TC – 11 (14%), CC – 3 (4%) (Hardy–Weinberg's chi-square test was 5.13 $P=0.077$). In comparison with data from Brazil, France, the People's Republic of China, and Japan, C-allele frequency in the Sakha (Yakutian) population was not significantly different.

Conclusion: Thus, we have studied the incidence of pathologic *SLCO1B1* c.521C-allele in Russian and Sakha hyperlipidemic patients. The presence of *SLCO1B1* C-allele in patients with hyperlipidemia forces us to be more careful in hypolipidemic drug prescription, especially statins, according to a higher risk of statin-induced myopathy development. The fact that *SLCO1B1* C-allele is rarer among Sakha patients, could be interesting from the point of studying adverse

CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome

This article was published in the following Dove Press journal:
Pharmacogenomics and Personalized Medicine
12 April 2017
(Number of abstracts/articles has been viewed)

Среди русских проживающих в Восточной Сибири медленных метаболизаторов (носителей CYP2C19*3) больше чем в других регионах России- чаще может быть резистенность к клопидогрелу...

Karin B Mirzaev¹Elena M Zelenskaya²Olga L Barbarash³Vladimir I Ganyukov³Konstantin A Apartsin^{4,5}Natalya O Saraeva⁴Konstantin Y Nikolaev^{6,7}Kristina A Ryzhikova¹Galina I Lifshits^{2,5,7}Dmitry A Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ²Federal State-Financed Research Institution "Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, ³Federal State-Financed Research Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, ⁴State-Financed Health Institution "Irkutsk Regional Badge of Honour Clinical Hospital", ⁵Federal State-Financed Research Institution "Irkutsk Research Center", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk City, ⁶Federal State-Financed Research Institution "Research Institute of Internal and Preventive Medicine", ⁷Federal State Autonomous Institution of Higher Education "Novosibirsk National Research State University", Novosibirsk, Russia

Allele and genotype n (%)

Geographical region of residence

	N	Northern Siberia	Central Siberia	Eastern Siberia	Moscow region
CYP2C19*2					
N	87	222	122	81	
*1/*1	63 (72.4)	173 (77.9)	97 (79.5)	68 (84.0)	
*1/*2	22 (25.3)	49 (22.1)	24 (19.7)	13 (16.0)	
*2/*2	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
*2 (%)	14.9	11.5	10.6	8.0	
Central Siberia	$p=0.307$; OR=0.92 (95% CI 0.8–1.07) ^a	NA	NA	NA	
Eastern Siberia	$p=0.24$; OR=0.91 (95% CI 0.77–1.06)	$p=0.78$; OR=0.98 (95% CI 0.87–1.09)	NA	NA	
Moscow region	$p=0.09$; OR=0.86 (95% CI 0.73–1.01)	$p=0.33$; OR=0.92 (95% CI 0.82–1.04)	$p=0.46$; OR=0.94 (95% CI 0.83–1.08)	NA	
CYP2C19*3					
N	–	–	–	–	
*1/*1	86 (98.9)	222 (100.0)	116 (95.1)	81 (100.0)	
*1/*3	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (4.1)	0 (0.0)	
*3/*3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
*3 (%)	0.5	0.0	2.8	0.0	
Central Siberia	$p=0.28$; OR=0.98 (95% CI 0.96–1.01)	NA	NA	NA	
Eastern Siberia	$p=0.24$; OR=1.01 (95% CI 0.99–1.08)	$p=0.001$; OR=1.05 (95% CI 1.01–1.09)	NA	NA	
Moscow region	$p=1.0$; OR=0.98 (95% CI 0.96–1.01)	Comparison impossible	$p=0.46$; OR=0.94 (95% CI 0.83–1.08)	NA	
CYP2C19*17					
N	–	–	–	–	
*1/*1	44 (50.6)	153 (68.9)	73 (59.8)	57 (70.4)	
*1/*17	28 (32.2)	62 (27.9)	43 (35.2)	23 (28.4)	
*17/*17	15 (17.2)	7 (3.2)	6 (4.9)	1 (1.2)	
*17 (%)	33.3	17.1	22.2	15.4	
Central Siberia	$p=0.07$; OR=0.82 (95% CI 0.67–1.02)	NA	NA	NA	
Eastern Siberia	$p=0.76$; OR=0.95 (95% CI 0.74–1.21)	$p=0.09$; OR=1.15 (95% CI 0.97–1.36)	NA	NA	
Moscow region	$p=0.09$; OR=0.81 (95% CI 0.63–1.03)	$p=0.88$; OR=0.97 (95% CI 0.82–1.15)	$p=0.13$; OR=0.85 (95% CI 0.69–1.04)	NA	

Фармакогенетические исследования - оценка частот полиморфизмов в различных этнических группах 2016-2017 гг. в рамках наших исследований

- **Якутия:** якуты (Чертовских Я.В., 2016, 2017)
- **Дагестан:** аварцы, лакцы, даргинцы, кумыки, табасаранцы (Мирзаев К.Б., 2016, 2017)
- **Северная Осетия:** осетины (Рыжикова К.А., 2017)
- **Кабардино-Балкария:** кабардинцы, балкарцы (Созаева Ж.А., 2017)
- **Иркутская область:** буряты (Китаева Е.Ю., 2017)
- **Кемеровская область:** шорцы (Мальцева Н.В., Колбасок А.В., 2017)
- **Другие в перспективе:** чеченцы, ингуши, крымские татары, украинцы



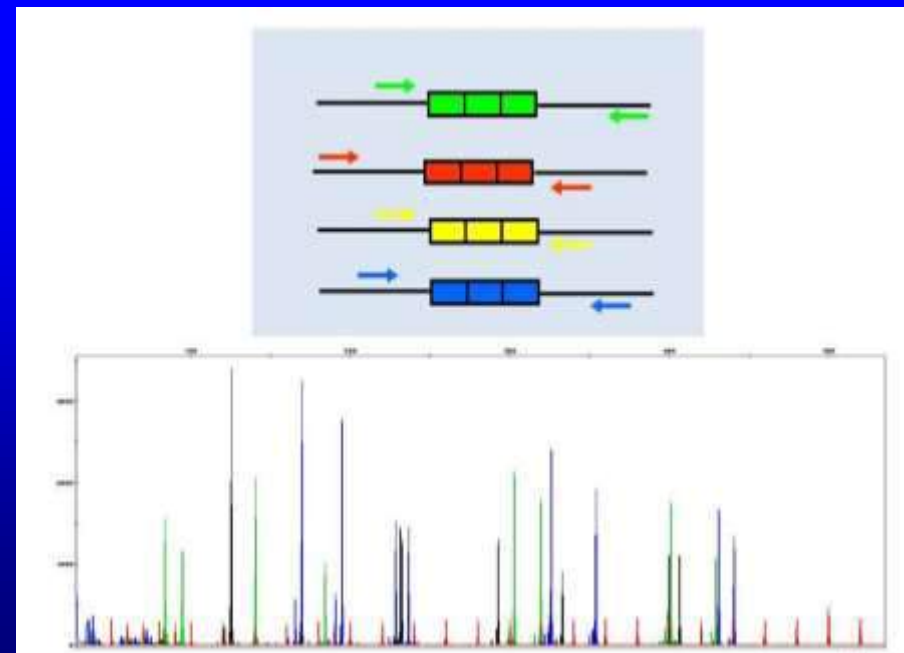
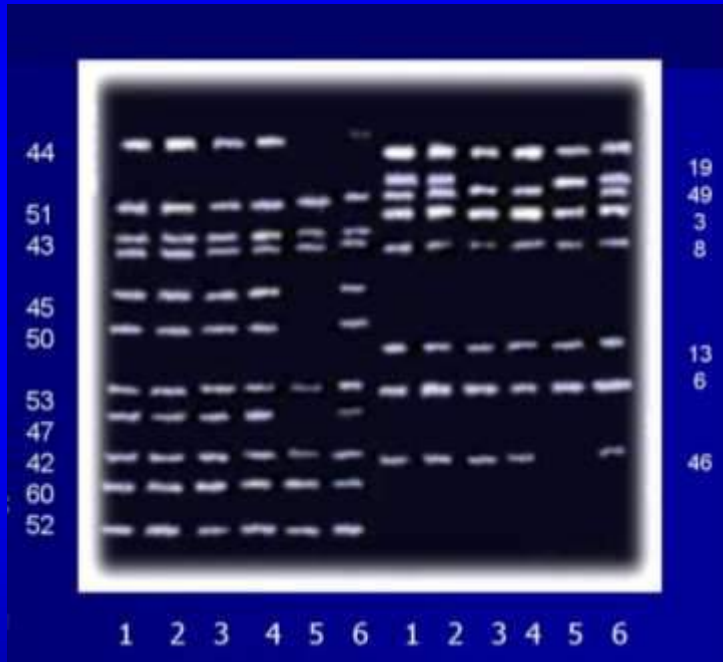
Итог: «Фармакогенетическая» карта России



**Разработка мультиплексных ПЦР-систем для
трансфера фармакогенетических
технологий**

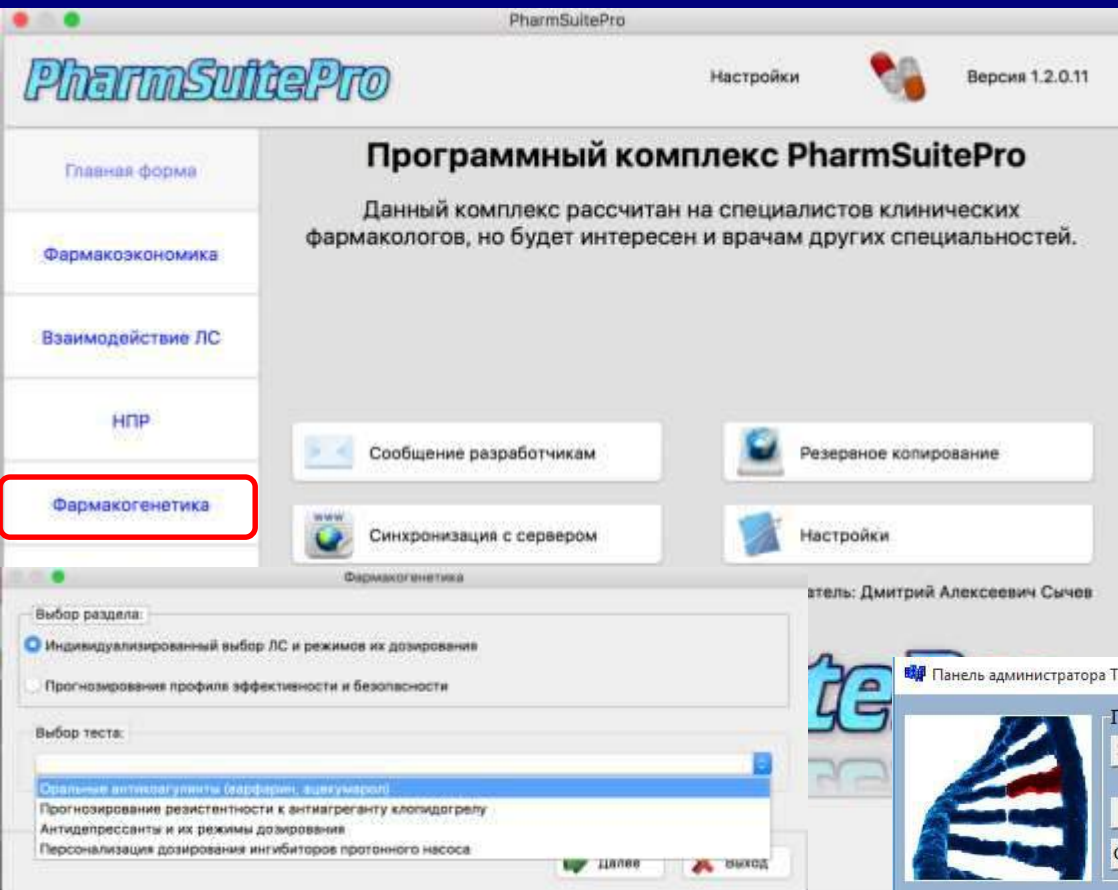
Мультиплексная ПЦР- одновременный анализ нескольких ADME-маркеров

Методы детекции : электрофорез (горизонтальный фореуз, фрагментный анализ с помощью капиллярного фореуза)



Быстрота анализа ADME-генов и трансфера в другие лаборатории

**Разработка и внедрение
компьютеризированных СППР по клинико-
фармакологическим технологиям
персонализированной медицине**



Компьютеризированные СППР: клиническая интерпретация результатов ФГ тестирования

Панель администратора TheGene

Панель управления

Загрузить базу данных генов и ЛС

Загрузить данные пациента

Сформировать отчет Выйти

Информация о базе

Количество групп ЛС 52

Количество подгрупп ЛС 234

Количество ЛС 574

Данные генотипирования

Ген	Полиморфизм	Генотип
CYP3A5	6986A>G (*3)	AA
CYP3A4	15389C>T (*22)	CC
CYP2D6	1846G>A (*4)	AA
CYP2C19	636G>A (*3)	GG
CYP2C19	94761900C>T (*17)	TT
CYP2C19	681G>A (*2)	GG
VKORC1	1639G>A	GG
VEGFA	-2578C>A	CC

Данные пациента

ФИО Ломоносов Михаил Васильевич

Дата рождения 08.06.1991

Полных лет 25

Рост, см 89

Вес, кг 95

Раса Европеоид

Пол Муж

Цветов В.М., Кетова Г.Г., Сычев Д.А., 2016

Застрожин М.С., Сычев Д.А., 2017

Формирование компетенций у врачей в области использования в своей практике клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины

Это должен быть **ВРАЧ-КЛИНИЧЕСКИЙ ФАРМАКОЛОГ** или **ВРАЧ- СПЕЦИАЛИСТ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ КОМПЕТЕНЦИЯМИ**



Лечащий врач

Пациент

**ВРАЧ-
«ТРАНСЛЯТОР»**



**Лаборатория
фармакогенетики**



АТЛАС НОВЫХ ПРОФЕССИЙ

Но это же не
«новые
профессии», а
новые «трудовые
функции»!!!



ЭКСПЕРТ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНЫ



КОНСУЛЬТАНТ
ПО ЗДОРОВОЙ СТАРОСТИ



СПЕЦИАЛИСТ
ПО КИБЕРПРОТЕЗИРОВАНИЮ



ПРОЕКТАНТ ЖИЗНИ
МЕДИЦИНСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЙ



СЕТЕВОЙ ВРАЧ



ОПЕРАТОР
МЕДИЦИНСКИХ
РОБОТОВ



БИОЗТИК



ИТ-ГЕНЕТИК



МОЛЕКУЛЯРНЫЙ
ДИЕТОЛОГ



МЕДИЦИНСКИЙ
МАРКЕТОЛОГ



КЛИНИЧЕСКИЙ
БИОИНФОРМАТИК



R&D МЕНЕДЖЕР
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
КОНСУЛЬТАНТ



ИТ-МЕДИК



АРХИТЕКТОР
МЕДОБОРУДОВАНИЯ



СПЕЦИАЛИСТ ПО
КРИСТАЛЛОГРАФИИ

ЦИКЛ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА С ОСНОВАМИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ», 72 часа, на кафедре клинической фармакологии и терапии РМАНПО



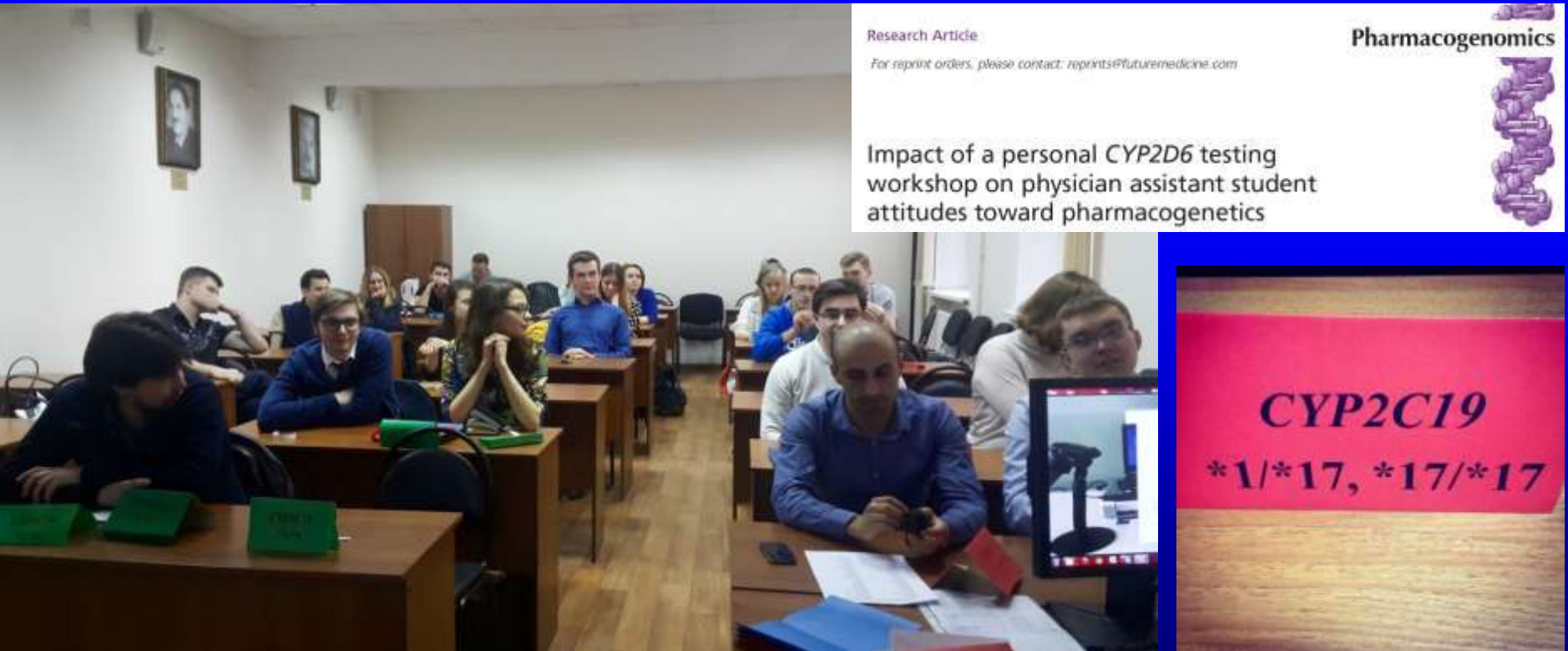
Тематический план:

- Введение в ПМ, технологии ПМ
- Персонализация на основе ФГ тестирования и ТЛМ применения лекарственных средств у пациентов с ССЗ, психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, антимикробных ЛС

- Циклы проводятся с 2013 года
- Проведено 5 циклов, включая 1 выездной (Якутия)
- Обучено более 300 врачей
- Стажировка в условиях НИЦ РМАНПО

Активные формы обучения на цикле и в рамках Школы молодых ученых по ФГ и ПМ

- Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 выполнено у 16 курсантов и 36 молодых ученых
- Обсуждение результатов собственных фармакогенетических тестов с формулировкой рекомендаций по персонализации фармакотерапии антиагрегантами, ИПП, психотропными препаратами
- 100% участников выразили готовность применять фармакогенетическое тестирование в клинической практике (vs 60% в группе контроля)



Фармакогенетика и Фармакогеномика

www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

РЕДАКТОРЕМ
АВТОРЫ
АРХИВ ЖУРНАЛОВ
АРХИВ НОВОСТЕЙ
ПАРТНЕРЫ
СПОНСОРАМ
КОНТАКТЫ
ССЫЛКИ
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ИЗМЕНИТЬ ЯЗЫК ВХОД РЕГИСТРАЦИЯ


НОВОСТИ СТАТЬИ БИБЛИОТЕКА МЕРОПРИЯТИЯ ПРЕПАРАТЫ ТЕРМИНЫ МЕДИА

О журнале

Научно-практический медицинский журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» издаётся с 2014 г.

«Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, фармако-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описание клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

[Подробнее](#)



Рубрики

- От главного редактора
- Актуальные обзоры
- Оригинальные исследования
- Фармакогенетические исследования
- Фармакогеномные исследования
- Эпидемиологические исследования
- Практические рекомендации
- Безопасность лекарств
- Фармакоэкономика

Лента

пуск Входные (173) Фармакогенетика и Фармакогеномика Специальный выпуск

Фармакогенетика и Фармакогеномика

№1, 2015

Фармакогенетика и Фармакогеномика

№2, 2015



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии.

Первая Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии 13-16 февраля 2018 года г. Москва

Новости

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе I Российской зимней Школы молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии, которая будет проходить 13-16 февраля 2018 года в Москве.

Организаторы:

- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии (ОФФПТ)
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
- Биомедицинский холдинг «Атлас»

Председатель организационного комитета:

- Сычев Дмитрий Алексеевич - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

К участию приглашаются:

- студенты, ординаторы, аспиранты;
- молодые ученые (научные сотрудники и преподаватели);
- врачи всех специальностей.

Популярные теги

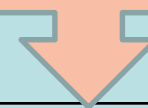
- Иностранные статьи
- Новости
- 2017 (иностранная)
- Ранее 2016 года (иностранная)
- Руководство
- 2016 (иностранная)

Последние изменения

- Первая Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии 13-16 февраля 2018 года г. Москва
- Первый номер журнала "WORLD JOURNAL OF PERSONALIZED MEDICINE"
- Mirzaev KB, Sychev DA, Ryzhikova KA et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. Genetic testing and molecular biomarkers. 2017, 12:1-7
- YourDNAYourSay
- Denisenko NP, Sychev DA, Sychev DA et al.

Тактика назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов в зависимости от результатов генетического анализа по CYP2C19*2 (Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., 2017)

При выявлении генотипов GA и AA врач всегда корректировали лечение антиагреггатами!



Антиагрегантная терапия, 2012-2014 гг.	Генотип по CYP2C19*2		p
	GG (n=77)	GA+AA (n=27)	
В стационаре			
Продолжена терапия клопидогрелом в поддерживающей дозе 75 мг в сутки	65 (85,5%)	0	<0,001
Продолжена терапия тикагрелором	10 (13,2%)	7 (25,9%)	0,127
Замена клопидогрела на тикагрелор	0	8 (29,6%)	<0,001
Продолжена терапия клопидогрелом, но доза увеличена до 150 мг в сутки	0	11 (40,7%)	<0,001
Отмена клопидогрела в связи с высоким риском кровотечения	1 (1,3%)	1 (3,7%)	0,436
При выписке			
Продолжена терапия клопидогрелом в поддерживающей дозе 75 мг в сутки	65 (85,5%)	0	<0,001
Продолжена терапия тикагрелором	7 (9,2%)	15 (55,5%)	<0,001
Продолжена терапия клопидогрелом, но доза увеличена до 150 мг в сутки	0	11 (40,7%)	<0,001
Ингибиторы P2Y12 рецепторов не назначены при выписке	4 (5,3%)	1 (3,8%)	0,418

Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики CPIC, 2017) (1)

Dosing Guidelines - CPIC
















These dosing guidelines take into consideration patient genotype and have been published by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium](#) **CPIC**, the [Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group](#) **DPWG** (manually curated by PharmGKB), the [Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety](#) **CPNDS** or other professional society **PRO** (manually curated by PharmGKB).

Filter: CPIC

<https://www.pharmgkb.org>

Drug	Guidelines	Updated
abacavir	CPIC CPIC Guideline for abacavir and HLA-B	09/30/2014
allopurinol	CPIC CPIC Guideline for allopurinol and HLA-B	06/12/2015
amitriptyline	CPIC CPIC Guideline for amitriptyline and CYP2C19.CYP2D6	12/14/2016
atazanavir	CPIC CPIC Guideline for atazanavir and UGT1A1	09/18/2015
azathioprine	CPIC CPIC Guideline for azathioprine and TPMT	05/10/2016
capecitabine	CPIC CPIC Guideline for capecitabine and DPYD	08/06/2014
carbamazepine	CPIC CPIC Guideline for carbamazepine and HLA-B	05/21/2013
citalopram	CPIC CPIC Guideline for citalopram.escitalopram and CYP2C19	05/11/2015
clomipramine	CPIC CPIC Guideline for clomipramine and CYP2C19.CYP2D6	12/14/2016
clopidogrel	CPIC CPIC Guideline for clopidogrel and CYP2C19	05/22/2013
codeine	CPIC CPIC Guideline for codeine and CYP2D6	05/05/2016
desipramine	CPIC CPIC Guideline for desipramine and CYP2D6	12/14/2016
doxepin	CPIC CPIC Guideline for doxepin and CYP2C19.CYP2D6	12/14/2016
escitalopram	CPIC CPIC Guideline for citalopram.escitalopram and CYP2C19	05/11/2015
fluorouracil	CPIC CPIC Guideline for fluorouracil and DPYD	07/30/2014
fluvoxamine	CPIC CPIC Guideline for fluvoxamine and CYP2D6	05/08/2015
imipramine	CPIC CPIC Guideline for imipramine and CYP2C19.CYP2D6	12/14/2016
ivacaftor	CPIC CPIC Guideline for ivacaftor and CFTR	05/10/2016
mercaptopurine	CPIC CPIC Guideline for mercaptopurine and TPMT	05/10/2016

Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики CPIC, 2017) (2)

codeine	 CPIC Guideline for codeine and CYP2D6	05/05/2016
desipramine	 CPIC Guideline for desipramine and CYP2D6	12/14/2016
doxepin	 CPIC Guideline for doxepin and CYP2C19,CYP2D6	12/14/2016
escitalopram	 CPIC Guideline for citalopram,escitalopram and CYP2C19	05/11/2015
fluorouracil	 CPIC Guideline for fluorouracil and DPYD	07/30/2014
fluvoxamine	 CPIC Guideline for fluvoxamine and CYP2D6	05/08/2015
imipramine	 CPIC Guideline for imipramine and CYP2C19,CYP2D6	12/14/2016
ivacaftor	 CPIC Guideline for ivacaftor and CFTR	05/10/2016
mercaptopurine	 CPIC Guideline for mercaptopurine and TPMT	05/10/2016
nortriptyline	 CPIC Guideline for nortriptyline and CYP2D6	12/14/2016
ondansetron	 CPIC Guideline for ondansetron and CYP2D6	02/02/2017
paroxetine	 CPIC Guideline for paroxetine and CYP2D6	05/08/2015
peginterferon alfa-2a	 CPIC Guideline for peginterferon alfa-2a,peginterferon alfa-2b,ribavirin and IFNL3	02/25/2016
peginterferon alfa-2b	 CPIC Guideline for peginterferon alfa-2a,peginterferon alfa-2b,ribavirin and IFNL3	02/25/2016
phenytoin	 CPIC Guideline for phenytoin and CYP2C9,HLA-B	08/05/2014
rasburicase	 CPIC Guideline for rasburicase and G6PD	05/09/2014
ribavirin	 CPIC Guideline for peginterferon alfa-2a,peginterferon alfa-2b,ribavirin and IFNL3	02/25/2016
sertraline	 CPIC Guideline for sertraline and CYP2C19	05/08/2015
simvastatin	 CPIC Guideline for simvastatin and SLCO1B1	06/30/2014
tacrolimus	 CPIC Guideline for tacrolimus and CYP3A5	08/11/2015
tegafur	 CPIC Guideline for tegafur and DPYD	07/30/2014
thioguanine	 CPIC Guideline for thioguanine and TPMT	05/10/2016
trimipramine	 CPIC Guideline for trimipramine and CYP2C19,CYP2D6	12/14/2016

Рекомендации Фармакогенетической рабочей группы , RDDAP, 2011) (1)

Dosing Guidelines - DPWG

These dosing guidelines take into consideration patient genotype and have been published by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium](#) **CPIC**, the [Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group](#) **DPWG** (manually curated by PharmGKB), the [Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety](#) **CPNDS** or other professional society **PRO** (manually curated by PharmGKB).

Filter:

Drug	Guidelines	Updated
abacavir	DPWG DPWG Guideline for abacavir and HLA-B	08/10/2011
acenocoumarol	DPWG DPWG Guideline for acenocoumarol and CYP2C9	08/10/2011
	DPWG DPWG Guideline for acenocoumarol and VKORC1	08/10/2011
amitriptyline	DPWG DPWG Guideline for amitriptyline and CYP2D6	08/10/2011
aripiprazole	DPWG DPWG Guideline for aripiprazole and CYP2D6	08/10/2011
atomoxetine	DPWG DPWG Guideline for atomoxetine and CYP2D6	08/10/2011
azathioprine	DPWG DPWG Guideline for azathioprine and TPMT	08/10/2011
capecitabine	DPWG DPWG Guideline for capecitabine and DPYD	08/10/2011
carvedilol	DPWG DPWG Guideline for carvedilol and CYP2D6	08/10/2011
citalopram	DPWG DPWG Guideline for citalopram and CYP2C19	08/10/2011
clomipramine	DPWG DPWG Guideline for clomipramine and CYP2D6	08/10/2011
clopidogrel	DPWG DPWG Guideline for clopidogrel and CYP2C19	08/10/2011
clozapine	DPWG DPWG Guideline for clozapine and CYP2D6	08/10/2011
codeine	DPWG DPWG Guideline for codeine and CYP2D6	08/10/2011
doxepin	DPWG DPWG Guideline for doxepin and CYP2D6	08/10/2011
duloxetine	DPWG DPWG Guideline for duloxetine and CYP2D6	08/10/2011
escitalopram	DPWG DPWG Guideline for escitalopram and CYP2C19	08/10/2011
esomeprazole	DPWG DPWG Guideline for esomeprazole and CYP2C19	08/10/2011
flecainide	DPWG DPWG Guideline for flecainide and CYP2D6	08/10/2011
fluorouracil	DPWG DPWG Guideline for fluorouracil and DPYD	08/10/2011

Рекомендации Фармакогенетической рабочей группы , RDDAP, 2011) (2)

flupenthixol	DPWG Guideline for flupenthixol and CYP2D6	08/10/2011
glibenclamide	DPWG Guideline for glibenclamide and CYP2C9	08/10/2011
gliclazide	DPWG Guideline for gliclazide and CYP2C9	08/10/2011
glimepiride	DPWG Guideline for glimepiride and CYP2C9	08/10/2011
haloperidol	DPWG Guideline for haloperidol and CYP2D6	08/10/2011
hormonal contraceptives for systemic use	DPWG Guideline for hormonal contraceptives for systemic use and F5	08/10/2011
imipramine	DPWG Guideline for imipramine and CYP2C19	08/10/2011
	DPWG Guideline for imipramine and CYP2D6	08/10/2011
irinotecan	DPWG Guideline for irinotecan and UGT1A1	08/10/2011
lansoprazole	DPWG Guideline for lansoprazole and CYP2C19	08/10/2011
mercaptopurine	DPWG Guideline for mercaptopurine and TPMT	08/10/2011
metoprolol	DPWG Guideline for metoprolol and CYP2D6	08/10/2011
mirtazapine	DPWG Guideline for mirtazapine and CYP2D6	08/10/2011
moclobemide	DPWG Guideline for moclobemide and CYP2C19	08/10/2011
nortriptyline	DPWG Guideline for nortriptyline and CYP2D6	08/10/2011
olanzapine	DPWG Guideline for olanzapine and CYP2D6	08/10/2011
omeprazole	DPWG Guideline for omeprazole and CYP2C19	08/10/2011
oxycodone	DPWG Guideline for oxycodone and CYP2D6	08/10/2011
pantoprazole	DPWG Guideline for pantoprazole and CYP2C19	08/10/2011
paroxetine	DPWG Guideline for paroxetine and CYP2D6	08/10/2011
phenprocoumon	DPWG Guideline for phenprocoumon and CYP2C9	08/10/2011
	DPWG Guideline for phenprocoumon and VKORC1	08/10/2011
phenytoin	DPWG Guideline for phenytoin and CYP2C9	08/10/2011
propafenone	DPWG Guideline for propafenone and CYP2D6	08/10/2011

Рекомендации Фармакогенетической рабочей группы , RDDAP, 2011) (3)

propafenone	DPWG	DPWG Guideline for propafenone and CYP2D6	08/10/2011
rabeprazole	DPWG	DPWG Guideline for rabeprazole and CYP2C19	08/10/2011
ribavirin	DPWG	DPWG Guideline for ribavirin and HLA-B	08/10/2011
risperidone	DPWG	DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6	08/10/2011
sertraline	DPWG	DPWG Guideline for sertraline and CYP2C19	08/10/2011
tacrolimus	DPWG	DPWG Guideline for tacrolimus and CYP3A5	08/10/2011
tamoxifen	DPWG	DPWG Guideline for tamoxifen and CYP2D6	08/10/2011
tegafur	DPWG	DPWG Guideline for tegafur and DPYD	08/10/2011
thioguanine	DPWG	DPWG Guideline for thioguanine and TPMT	08/10/2011
tolbutamide	DPWG	DPWG Guideline for tolbutamide and CYP2C9	08/10/2011
tramadol	DPWG	DPWG Guideline for tramadol and CYP2D6	08/10/2011

Рекомендации Канадской фармакогенетической рабочей группе по безопасности лекарств CPNDS, 2017)

Dosing Guidelines - CPNDS

These dosing guidelines take into consideration patient genotype and have been published by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium](#) **CPIC**, the [Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group](#) **DPWG** (manually curated by PharmGKB), the [Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety](#) **CPNDS** or other professional society **PRO** (manually curated by PharmGKB).

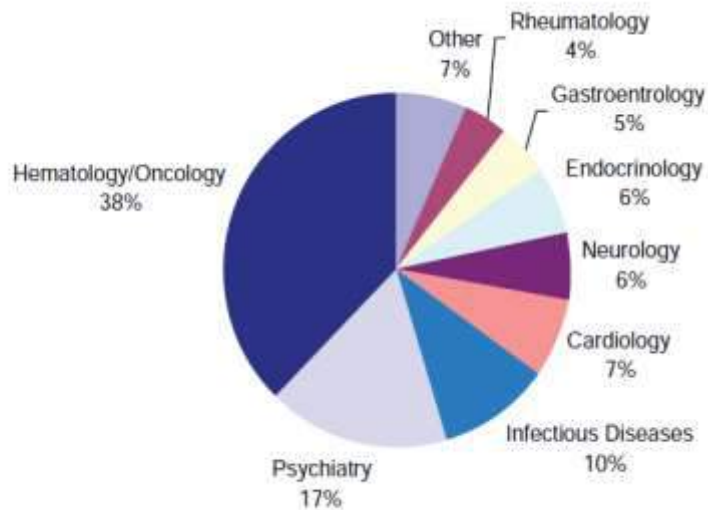
Filter: ▾

Drug	Guidelines	Updated
carbamazepine	CPNDS CPNDS Guideline for carbamazepine and HLA-A	08/19/2014
	CPNDS CPNDS Guideline for carbamazepine and HLA-B	03/11/2014
codeine	CPNDS CPNDS Guideline for codeine and CYP2D6	07/28/2014
daunorubicin	CPNDS CPNDS Guideline for daunorubicin,doxorubicin and RARG.SLC28A3,UGT1A5	06/16/2016
doxorubicin	CPNDS CPNDS Guideline for daunorubicin,doxorubicin and RARG.SLC28A3,UGT1A5	06/16/2016

4

лекарства

Лекарственные средства, для которых FDA регламентировало внесение ФГ информации в инструкции (2016)



Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labeling.

Therapeutic area	
Analgesics	3 (3)
Antiarrhythmic	1 (1)
Antifungals	2 (2)
Antiinfectives	2 (2)
Antivirals	5 (4)
Cardiovascular	8 (7)
Dermatology and dental	4 (3)
Gastroenterology	8 (7)
Haematology	5 (4)
Metabolic and endocrinology	2 (2)
Musculoskeletal	1 (1)
Neurology	6 (5)
Oncology	36 (31)
Psychiatry	27 (23)
Pulmonary	2 (2)
Reproductive	1 (1)
Reproductive and urologic	2 (2)
Rheumatology	2 (2)
Transplantation	1 (1)
US initial approval date	
1940s	1 (1)
1950s	9 (8)
1960s	11 (9)
1970s	9 (8)
1980s	7 (6)
1990s	26 (22)
2000s	44 (37)
2010s	11 (9)

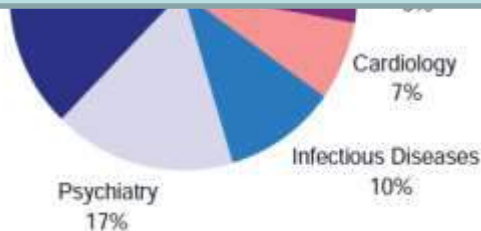
Лекарственные средства,
для которых FDA
регламентировало внесение
ФГ информации в

Therapeutic area	
Analgesics	3 (3)
Antiarrhythmic	1 (1)
Antifungals	2 (2)
Antiinfectives	2 (2)

Для более чем 150 ЛС в инструкциях
есть «генетическая» информация

~~=~~

Для 20 ЛС рекомендовано
фармакогенетическое тестирование

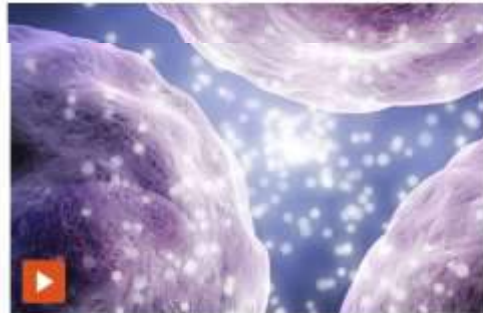


1970s	9 (8)
1980s	7 (6)
1990s	26 (22)
2000s	44 (37)
2010s	11 (9)

DRUG-GENE TESTING

Drug-gene testing is also called pharmacogenomics, or pharmacogenetics. All terms characterize the study of how your genes affect your body's response to medications. The word "pharmacogenomics" is combined from the words pharmacology (the study of the uses and effects of medications) and genomics (the study of genes and their functions).

Your body has thousands of genes that you inherited from your parents. Genes determine which characteristics you have, such as eye color and blood type. Some genes are responsible for how your body processes medications. Pharmacogenomic tests look for changes or variants in these genes that may determine whether a medication could be an effective treatment for you or whether you could have side effects to a specific medication.



ANIMATION: RIGHT DRUG, RIGHT PATIENT, RIGHT DOSE

The Pharmacogenomics Program investigates how variations in genes affect response to medications, thereby using a patient's genetic profile to predict a drug's efficacy, guide dosage and improve patient safety.

Patient Information: Pharmacogenomics – Finding the Right Medication for You

Pharmacogenomic testing is one tool that can help your health care provider determine the best medication for you. Your health care provider also considers other factors such as your age, lifestyle, other medications you are taking and your overall health when choosing the right treatment for you.

AVAILABLE TESTS

- [CYP2C19/citalopram](#) >
- [CYP2C19/clopidogrel](#) >
- [CYP2C19/escitalopram](#) >
- [CYP2C9 and VKORC1/warfarin](#) >
- [CYP2D6/codeine](#) >
- [CYP2D6/fluoxetine](#) >
- [CYP2D6/fluvoxamine](#) >
- [CYP2D6/paroxetine](#) >
- [CYP2D6/tamoxifen](#) >
- [CYP2D6/tramadol](#) >
- [CYP2D6/venlafaxine](#) >
- [HLA-B*1502/carbamazepine](#) >
- [HLA-B*5701/abacavir](#) >
- [HLA-B*5801/allopurinol](#) >
- [SLCO1B1/simvastatin](#) >
- [TPMT/thiopurines](#) >

Центр индивидуализированной медицины Клиники Мейо

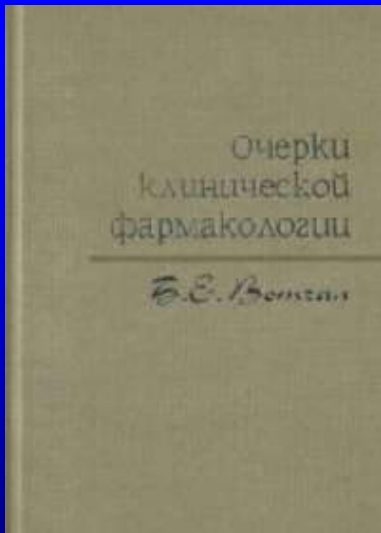


Заключение

- Предпосылки к персонализации применения лекарственных средств: недостаточная эффективность и, особенно, безопасность фармакотерапии
- Реальный путь к персонализации фармакотерапии- использование клинико-фармакологических технологий оценки индивидуальных особенностей ADME-процессов (ФГ, фенотипирование CYP, ТЛМ)
- Необходимо активно проводить «ассоциативные» исследования (оценка взаимосвязи генотип- активность CYP- концентрация ЛС) у пациентов с заболеваниями внутренних органов и психическими заболеваниями (включая мета-анализы исследований), однако подходы для «новых», «старых», оригинальных отечественных ЛС различаются
- Эти исследования- основа разработки алгоритмов персонализации фармакотерапии, которые требуют клинической валидации с целью доказательства целесообразности подобных подходов (в т.ч. с помощью мета-анализов исследований)
- Методы имплементация клинико-фармакологических технологий в практическое здравоохранение - трансфер методик (мультиплексные ПЦР-системы), выбор приоритетных для внедрения регионов, разработка СППР, формирование компетенций у врачей (в т.ч. Используя активное обучение)



«Клиническая фармакология
выявляет индивидуальные
различия в действии лекарств
в зависимости от особенностей
больного и деталей патогенеза
заболевания.



Это создает основания для
борьбы с самым большим
недостатком фармакотерапии —
шаблоном»

Б.Е. Вотчал, 1962 г.

Статьи в зарубежных журналах, индексируемых в Scopus / WoS с собственными данными по клинико-фармакологическим технологиям ПМ за 2016-2017

1. Sychev DA, Shuev GN, Chertovskih JV, Maksimova NR, Grachev AV, Syrkova OA. [The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha \(Yakutia\) patients with hypercholesterolemia](#). Pharmgenomics Pers Med. 2016 May 25;9:59-63.
2. Sychev DA, Rozhkov AV, Kazakov RE, Ananichuk AV. [The impact of CYP4F2, ABCB1, and GGX polymorphisms on bleeding episodes associated with acenocoumarol in Russian patients with atrial fibrillation](#). Drug Metab Pers Ther. 2016 Sep 1;31(3):173-8.
3. Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, Grishina EA, Savchenko LM, Bryun EA. [The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction](#). Pharmgenomics Pers Med. 2016 Sep 14;9:89-95.
4. Sychev DA, Burashnikova IS, Kazakov RE. [1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study](#). Drug Metab Pers Ther. 2016 Dec 1;31(4):205-212.
5. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, Snalina NE, Sozaeva ZA, Grabuzdov AM, Matsneva IA. [Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations](#). Pharmgenomics Pers Med. 2017 Mar 31;10:93-99.
6. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, Ganyukov VI, Apartsin KA, Saraeva NO, Nikolaev KY, Ryzhikova KA, Lifshits GI, Sychev DA. [CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome](#). Pharmgenomics Pers Med. 2017 Apr 12;10:107-114.
7. Sychev DA, Rozhkov AV, Ananichuk AV, Kazakov RE. [Evaluation of genotype-guided acenocoumarol dosing algorithms in Russian patients](#). Drug Metab Pers Ther. 2017 May 24;32(2):109-114.
8. Zastrozhin MS, Brodyansky VM, Skryabin VY, Grishina EA, Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Savchenko LM, Kibitov AO, Bryun EA, Sychev DA. [Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder](#). Pharmgenomics Pers Med. 2017 Jul 7;10:209-215.
9. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Smirnov VV, Grishina EA, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Markov DD, Skryabin VY, Snalina NE, Nosikova PG, Savchenko LM, Bryun EA. [Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration](#). Drug Metab Pers Ther. 2017 Sep 26;32(3):129-136.
10. Mirzaev KB, Sychev DA, Ryzhikova KA, Konova OD, Mammaev SN, Gafurov DM, Shuev GN, Grishina EA, Sozaeva ZA. [Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan](#). Genet Test Mol Biomarkers. 2017 Oct 12.
11. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Grishina EA. [Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients](#). Pharmgenomics Pers Med. 2017 Sep 27;10:253-259.
12. Rytkin E, Mirzaev KB, Grishina EA, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Giliarov MI, Andreev DA, Sychev DA. [Do CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms and low CYP3A4 isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients?](#) Pharmgenomics Pers Med. 2017 Sep 18;10:243-245.

Финансирование научных исследований 2016-2017

- **Государственное задание по науке РМАНПО, тема №1 «Оптимизация применения жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств на основе клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины (генетика, фармакогенетика и фармакокинетика) у пациентов с коморбидной патологией различных возрастных групп»**
- **Грант РФФИ 16-15-00227 «Профилактика ятрогенных лекарственных поражений внутренних органов: фармакокинетические и фармакогенетические подходы»**

Сычев Дмитрий Алексеевич
Dmitry.alex.sychev@gmail.com

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ И ТЕРПЕНИЕ!