Мирзаев Карин Бадавиевич Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

доктор наук Мирзаев Карин Бадавиевич

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЗАЦИИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и социально-экономическое бремя для систем здравоохранения

1.2. Значение тромбоцитов в патогенезе тромботических осложнений сердечнососудистых заболеваний и методы оценки их активности

1.3. Проблема вариабельности ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y12-рецепторов

1.4. Проблема прогнозирования индивидуального ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y12-рецепторов

1.4.1. Фармакогенетика ингибиторов P2Y12-рецепторов

1.4.2. Фармакоэпигенетика ингибиторов P2Y12-рецепторов

1.4.3. Фармакометаболомика ингибиторов P2Y12-рецепторов

1.5. Распространенность в Российской Федерации некоторых клинически значимых фармакогенетических биомакеров прогнозирования индивидуального ответа на антиагрегантную терапию

1.6. Преимущества биоинформатических методов для разработки алгоритмов

прогнозирования индивидуального ответа на антиагрегантную терапию

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика клинических подгрупп, включенных в исследование

2.2. Описание методов измерения остаточной активности тромбоцитов

2.2.1. Методика оптической детекции измерения агрегации тромбоцитов тромбоцитов на приборе VerifyNow

2.2.2. Методика измерения агрегации тромбоцитов светооптическим агрегометром Helena BioSciences

2.2.3. Методика определения носительства фармакогенетических биомаркеров (ПЦР в реальном времени, экзомное секвенирование)

2.2.4. Методика секвенирования нового поколения

(next generation sequencing, NGS)

2.2.5. Методика определения уровня циркулирующих в плазме микро-РНК (количественная ПЦР)

2.2.7. Методика измерения минимальной равновесной концентрации тикагрелора и клопидогрела с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией

2.2.8. Методика измерения метаболической активности системы изоферментов CYP3A4/CYP3A5 с использованием высокоэффективной жидкостной

хроматографии с масс-спектрометрической детекцией

2.3. Статистическая обработка результатов

2.3.1. Методы основного статистического анализа результатов исследования

2.3.2. Методы биоинформатического анализа и машинного обучения для прогнозирования индивидуального ответа антиагрегантную терапию

ингибиторами P2Y12-рецепторов

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ

НАРУШЕНИЯМИ

3.1. Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика изучаемых групп

3.1.1. Пациенты с ОКС, получающие двойную антиагрегантную терапию АСК и тикагрелором или клопидогрелом

3.1.2. Пациенты с ОКС и фибрилляцией предсердий, получающие антиагрегантную терапию клопидогрелом в сочетании с ривароксабаном

3.1.3. Пациенты с ишемическим инсультом, получающих антиагрегантную терапию клопидогрелом

3.2. Изучение вариабельности фармакологического ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

3.2.1. Оценка агрегации тромбоцитов пациентов на фоне применения клопидогрела у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

3.2.2. Оценка вариабельности динамики остаточной агрегации тромбоцитов на фоне применения клопидогрела у пациентов с острым ишемическим инсультом

3.2.3. Определение терапевтического диапазона агрегации тромбоцитов на фоне применения тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом

3.3. Оценка возможности фармакогенетических биомаркеров прогнозировать индивидуальный фармакологический ответ при применении ингибиторов P2Y12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

3.3.1. Оценка влияния носительства фармакогенетических маркеров на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с ОКС

3.3.2. Оценка влияния фармакогенетических маркеров на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы при его совместном применении с ривароксабаном

3.3.3. Оценка влияния носительства отобранных в исследовании фармакогенетических маркеров на антиагрегантное действие клопидогрела

у пациентов с ишемическим инсультом

3.3.4. Оценка влияния носительства отобранных в исследовании фармакогенетических маркеров на антиагрегантное действие тикагрелора

у пациентов с острым коронарным синдромом

3.3.5. Поиск новых фармакогенетических маркеров развития кровотечений при совместном применении клопидогрела и ривароксабана с применением экзомного секвенирования у пациентов с геморрагическими осложнениями

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ФАРМАКОЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-

РЕЦЕПТОРОВ

4.1. Оценка возможности фармакоэпигенетических биомаркеров прогнозировать индивидуальный фармакологический ответ при применении ингибиторов P2Y12 рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями

3.6. Оценка возможности фармакометаболомных биомаркеров прогнозировать индивидуальный фармакологический ответ при применении ингибиторов

P2Y12 рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННО-ЭТНИЧЕСКОГО

ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Здоровые добровольцы, включенные в популяционно-этническое исследование

5.2. Изучение частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями фармакологического ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов, в различных

этнических группах Российской Федерации (мультиэтнический

фармакогенетический анализ)

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ОТВЕТА НА ИНГИБИТОРЫ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

6.1. Результаты регрессионного анализа по выявлению значимых факторов прогнозирования ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов

6.2. Результаты биоинформатического анализа по выявлению значимых факторов прогнозирования ответа на ингибиторы P2Y12-рецепторов

6.3. Схема персонализации применения ингибиторов P2Y12-рецепторов у

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ