

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

<i>Təşkilatın adı</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
<i>Sənədin növü</i>	Tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissertasiyasının annotasiyası
<i>Tədqiqat işinin adı</i>	Фармакогенетика аторвастатина и розувастатина у пациентов Азербайджанской национальности
<i>Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı</i>	Клиническая фармакогенетика. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств
<i>Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı</i>	ATU-nun I Müalicə-profilaktika fakultəsinin Elmi Şurası
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Etika Komissiyasının qərarı</i>	
<i>İxtisas şifri</i>	3209.01
<i>İxtisasın adı</i>	Farmakologiya, klinik farmakologiya
<i>İcarçının statusu</i>	doktorant
<i>İcracı</i>	Məmmədova Günel Gəhrəman
<i>Təvəllüdü</i>	06.01.1983
<i>Cinsi</i>	qadın
<i>İş yeri və vəzifəsi</i>	ATU Kliniki farmakologiya kafedrası – doktorant
<i>Əlaqə</i>	mgunel1983@gmail.com
<i>Elmi rəhbər</i>	t.e.d. Nağıyev Yusif Qədir oğlu – ATU, Kliniki farmakologiya kafedrası, professor, dr.yus_naghiyev@mail.ru
<i>Elmi məsləhətçi</i>	
<i>Sponsor</i>	
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat</i>	Azərbaycan Tibb Universiteti, Mərkəzi Klinik Xəstəxanası
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)</i>	Ege Universiteti, İzmir, Türkiyə
<i>Şəhər və il</i>	Bakı 2021
<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraciət tarixi</i>	
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Maraqların toqquşması</i>	yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

<i>İşin adı</i>	Фармакогенетика аторвастатина и розувастатина у пациентов Азербайджанской национальности
<i>Problem</i>	Изучение фармакогенетики системы биотрансформации и транспортеров статинов у лиц Азербайджанской национальности, страдающих ИБС.
<i>Məqsəd</i>	Изучение фармакогенетики аторвастатина и розувастатина у лиц Азербайджанской национальности, направленное на повышение эффективности, безопасности и приверженности к длительной гиполипидемической терапии.
<i>Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)</i>	<p>244 историй болезни пациентов с ИБС Азербайджанской национальности, прошедших обследование и лечение в амбулатории и стационаре ЦКБ г. Баку. Случайным образом будут сформированы 2 группы – основная и контрольная – по 122 чел в каждой, которые будут разделены на 2 подгруппы: подгруппу аторвастатина (61 чел) и подгруппу розувастатина (61 чел). В основной группе исходно всем пациентам будет проведено генетическое тестирование. На основе полученных результатов будут подобраны дозы аторвастатина и розувастатина. Группа сравнения будет получать аторвастатин и розувастатин в средних/высоких или максимально-переносимых дозировках в зависимости от степени ССР (аторвастатин 20-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут). Каждые 3 мес больные будут приглашаться на обследование. Развернутый протокол будет проведен в первый и заключительный визиты, а во время 2-го и 3-го визитов будут выполнены только биохимические исследования крови. На каждого больного будет заведена Медицинская карта, куда будут вноситься результаты обследования. Все пациенты подпишут Информированное согласие на участие в исследовании. Сердечным событием будет считаться инфаркт/инсульт; необходимость в инвазивной кардиологической помощи (стентирование, абляция); госпитализация по поводу СН. Во всех группах будет выполнен анализ по полу и возрасту. Отдельно будет изучено влияние коморбидных сопутствующих СД и АГ. Также будет оценена роль курения.</p> <p><i>Методы визуализации миокарда:</i> ЭхоКГ, МРТ сердца, КАГ <i>Биохимические исследования крови:</i> hsCRP, ІІ-1β, -4, -6, -10, ФНО-α, ЛП-ассоциированная фосфолипаза А₂, тканевой фактор роста-β, Тп І/Т, Pro-BNP, показатели липидного и углеводного обмена, печеночные ферменты, креатинин, креатинкиназа, электролиты, коагулограмма <i>Генетические исследования:</i> полиморфизм генов CYP3A4/3A5, CYP2C9, SLCO1B1</p>

Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu	a) достижение целевых уровней ХС ЛПНП, достижение целевых уровней ХС ЛПНП на низких/средних дозах статинов, количество НЛР, число отказов от дальнейшего приема статинов, число повторных кардиальных событий (<i>методы статистического анализа</i>)
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları	б) уровни триглицеридов, ХС ЛПВП; в) морфология коронарного атеросклероза (<i>КАГ, МРТ</i>); г) структурно-функциональное состояние миокарда (<i>ЭхоКГ, МРТ</i>)
Açar sözlər	ИБС, фармакогенетика статинов, аторвастатин, розувастатин, цитохром Р450, полиморфизм генов, СYP3A4/3A5, СYP2C9, SLCO1B1
Obyektinə görə işin növü	Клиническое исследование
Məqsədinə görə işin növü	Диагностика, скрининг
Vaxta görə işin növü	Одновременное (Cross-Sectional)
Klinik tədqiqatın modeli	Наблюдательное (Observasional) – случай-контроль (Case-Control)
Obyekt – xəstələr (material)	<ul style="list-style-type: none"> • 244 пациента с ИБС Азербайджанской национальности, прошедших обследование и лечение в МКХ г.Баку, ТТК АМУ, которые будут разделены на 2 группы – основную и контрольную – по 122 чел в каждой. В каждой группе по 61 пациенту будут принимать аторвастатин и розувастатин. • Распределение по полу: мужчин – 70%, женщин – 30% • Распределение по возрасту: 45-65 лет
Daxil etmə kriteriyaları	Пациенты Азербайджанской национальности среднего возраста, с установленным диагнозом ИБС (включая острый коронарный синдром и хроническую ИБС). Допускается наличие дисфункции ЛЖ, нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии
Çıxarma kriteriyaları	Предшествующий прием статинов, заболевания печени, печеночная недостаточность (по шкале Чайлд-Пью), гипотиреоз, отказ от участия
Randomizasiya üsulu	
Müdaxilənin növü	Диагностическое тестирование
Müdaxilənin açıqlaması	
Statistik və riyazi işləmlər	Данные будут представлены в виде количества, процентов для переменных показателей, и медианы и межквартильных диапазонов для непрерывных показателей. Для сравнения между группами будут использованы тесты Mann-Whitney для непрерывных данных и точные тесты Фишера для пропорций. Для выявления значимости различий в дозировках между пациентами основной и контрольной групп будет использован

	<p>ROC-анализ. Связь между показателями будет исследована с использованием корреляционного анализа Пирсона или Спирмена в зависимости от типа данных. Разделение на нижний, средний и верхний тертили позволит выделить пациентов с потенциально высоким риском нежелательных явлений. Значения $P < 0,05$ будут считаться статистически значимыми. Анализ будет проводиться с использованием программного обеспечения SPSS новой версии (IBM).</p>
Aktuallığı	<p>Многочисленными исследованиями доказана эффективность статинов в снижении уровня ХС ЛПНП, являющегося главным компонентом липидного спектра, определяющего прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Не случайно на протяжении многих лет статины остаются препаратами первого выбора в лечении дислипидемий [1]. У пациентов с ИБС высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) руководящие документы ЕОК рекомендуют назначать статины в максимально переносимой дозе [2]. Однако низкая приверженность к длительному приему лекарственного препарата не позволяет достигнуть целей терапии почти у 70% больных. Как известно, главной причиной этого является манифестация нежелательных лекарственных реакций (НЛР), среди которых чаще всего встречаются побочные эффекты со стороны мышечной системы в виде миалгий, миопатий, снижения мышечной силы [3]. Фармакогенетическое тестирование, представляющее собой персонализированный подход к назначению статинов, позволяет повысить результативность, безопасность и приверженность к длительной терапии [4]. Установлено, что метаболизм статинов различается в различных этнических группах [5]. У лиц Азербайджанской национальности подобных исследований не проводилось, что и побудило нас на его организацию и выполнение.</p>
Vəzifələr	<ol style="list-style-type: none"> 1. Установить генетические особенности метаболизма аторвастатина и розувастатина (полиморфизм генов CYP3A4/3A5, CYP2C9, SLCO1B1) у пациентов с ИБС Азербайджанской национальности и изучить гиполипидемическое действие индивидуально подобранных доз статинов. 2. У пациентов ИБС Азербайджанской национальности изучить в динамике hsCRP, IL-1b, IL-6, ФНО-α, и сопоставить их с липопротеин-ассоциированной фосфолипазой A₂, apo-A/B, тканевым фактором роста-β, IL-4, IL-10, тропонинами и предсердными пептидами через год после назначения индивидуально подобранных доз аторвастатина и розувастатина.

	<p>3. На основе персонального подхода к подбору дозы и стандартного назначения согласно Рекомендациям ЕОК 2019 года оценить частоту повышения печеночных трансаминаз и манифестации мышечных симптомов на фоне применения аторвастатина и розувастатина, приверженность к длительной терапии у больных ИБС Азербайджанской национальности.</p> <p>4. У пациентов Азербайджанской национальности, страдающих ИБС, изучить частоту манифестации дисфункции миокарда через год применения индивидуально подобранных доз аторвастатина и розувастатина на основе генетического тестирования, возможной связи данного подхода с прогрессией/регрессом атерогенеза.</p> <p>5. Изучить частоту сердечных событий в течение года применения индивидуально подобранных доз аторвастатина и розувастатина на основе генетического тестирования у данной категории больных.</p>
<p><i>Orijinallıq (yeniliyi)</i></p>	<p>1. Будут изучены генетические особенности метаболизма аторвастатина и розувастатина у пациентов Азербайджанской национальности с ИБС и гиполипидемическое действие индивидуально подобранных доз.</p> <p>2. У пациентов ИБС Азербайджанской национальности будет изучено влияние персональной гиполипидемической терапии аторвастатином и розувастатином на сосудистое и системное воспаление, прогрессию ИБС, манифестацию ХСН.</p> <p>3. Будут оценены побочные эффекты применения аторвастатина и розувастатина при индивидуальном подборе доз на основе генетического тестирования и влияние этого подхода на приверженность к длительной терапии, частоту манифестации дисфункции миокарда, связи с прогрессией/регрессом атерогенеза.</p> <p>4. Возможность использования персонального подхода к статинотерапии в снижении негативного влияния системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, снижении риска сосудистого тромбоза и прогрессии ИБС у заявленной категории больных</p>
<p><i>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</i></p>	<p>Будет внесен самостоятельный вклад в повышение эффективности, безопасности и приверженности к длительной терапии статинами у пациентов Азербайджанской национальности.</p> <p>Изучение биомаркеров атерогенеза, системного и миокардиального воспаления, эндотелиальной дисфункции, дисфункции миокарда позволит внести вклад в процесс</p>

	понимания последствий персонального подхода к назначению статинов пациентам Азербайджанской национальности.
Maddi və texniki imkanlar	
Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer	ЦКБ, УТК АМУ, Ege Universitesi
İşlə başlama vaxtı	2021
İşin bitirmə vaxtı	2024
İşin müddəti	3 il
İşin mərhələləri	2021/22 – обзор литературы, освоение методик, набор материала, первичный статистический анализ, написание статей, презентация результатов на научных конференциях; 2023/24 – окончательный статистический анализ, написание статей, оформление диссертации, апробация, защита.
Ədəbiyyat	<p>1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference V.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglul., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. <i>Российский кардиологический журнал</i>. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.</p> <p>2. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. <i>Atherosclerosis</i>. 2019 Nov;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Epub 2019 Aug 31.</p> <p>3. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В. и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. <i>Архивъ внутренней медицины</i>. 2018;8(4):266-276.)</p> <p>4. Казаков Р.Е., Прокофьев А.Б. Пути оптимизации применения статинов: генетические факторы и терапевтический лекарственный мониторинг. <i>Фармакогенетика и Фармакогеномика</i>. 2020;(1):11-18.</p> <p>5. Leonova M.V., Gaysenok O.V., Leonov A.S. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. <i>Consilium Medicum</i>. 2018; 20 (10): 20–28. doi:10.26442/2075-1753_2018.10.20-28.</p>
Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti	Başlanma
İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr	
Abstrakt (Azərbaycanca)	

İşin adı:	Azərbaycan millətindən olan pasientlərdə atorvastatin və rosuvastatinin farmakogenetikası
Problem:	Azərbaycan əsilli ürək işemik xəstəliyindən (ÜİX-dən) əziyyət çəkən şəxslərdə biotransformasiya sisteminin və statin daşıyıcılarının farmakogenetikasının öyrənilməsi.
Məqsəd:	Azərbaycan millətindən olan şəxslərdə lipid azaldıcı effektivliyini, təhlükəsizliyini və pasientlərin uzun müddətli hipolipidemik terapiyasına davamlılığını (komplayensi) artırmag üçün atorvastatin və rosuvastatin farmakogenetikasının öyrənməsi.
Material və metodlar:	<p><i>Material:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ÜİX-si olan Bakının MKX müayinədən keçmiş və müalicəni almış Azərbaycan milliyyətli 244 xəstə. Onlar 2 qrupa randomizasiya olunacaqlar: əsas və nəzarət qruplara. Hərəsində 122 nəfər. Hər qrupda 61 nəfərli iki yarımqrup yaradılacaq: atorvastatin və rosuvastatin yarımqruplar. • Cinsiyyət bölgüsü: kişilər - 70%, qadınlar - 30% • Yaş bölgüsü: 45-65 yaş <p><i>Metodlar:</i></p> <p><i>Miyokardın görüntüləmə metodları:</i> ExoKQ, cardiac MRI, KAQ</p> <p><i>Biyokimyəvi qan testləri:</i> hsCRP, İL-1β, -4, -6, -10, TNF-α, LP ilə əlaqəli fosfolipaza A2, toxuma böyüməsi faktoru-β, Tn I / T, Pro-BNP, lipid və karbohidrat metabolizması göstəriciləri, qaraciyər fermentləri, kreatinin, kreatin kinaz, elektrolitlər, koagulogram</p> <p><i>Genetik tədqiqat:</i> CYP3A4 / 3A5, CYP2C9, SLCO1B1 genlərinin polimorfizmi</p>
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	a) hədəf LDL-C səviyyələrinə nail olması, statinlərin aşağı / orta dozalarında hədəf LDL-C səviyyələrinə nail olması, arzu olunmaz dərman reaksiyaların sayı, statinlərdən imtina etmə hallarının sayı, təkrarlanan ürək hadisələrinin sayı
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	b) trigliseridlərin, HDL xolesterol səviyyələri; c) koronar aterosklerozun morfoloqiyası (KAQ. cardiacMRI); d) miyokardın struktur və funksional vəziyyəti (ExoKQ, CardiacMRI)
Açar sözlər:	ÜİX, statinlərin farmakogenetikası, atorvastatin, rosuvastatin, sitoxrom P450, gen polimorfizmi, CYP3A4 / 3A5, CYP2C9, SLCO1B1
İşin növü və dizaynı:	Klinik tədqiqat, diaqnostika, müayinə. Bakıdakı Mərkəzi Klinik Xəstəxananın ambulatoriasında və stasionar şöbəsində müayinə və müalicə olunmuş Azərbaycan millətindən olan ÜİX olan xəstələrin 244 xəstəlik tarixi. Təsədüfi olaraq 2 qrup yaradılacaq - əsas və nəzarət - hər biri 122 nəfər, bunlar 2 alt qrupa bölünəcək: atorvastatin alt qrupu (61 nəfər) və rosuvastatin alt qrupu (61 nəfər). Əsas qrupda bütün xəstələr əvvəlcə genetik testdən keçəcəklər. Alınan nəticələrə əsasən atorvastatin və rosuvastatinin dozaları seçiləcəkdir. Müqayisə qrupu ürək-damar fəsad riskinin

	<p>dərəcəsiindən asılı olaraq atorvastatin və rosuvastatini orta / yüksək və ya maksimum tolere edilmiş dozalarda qəbul edəcəklər (atorvastatin 20-80 mq / gün, rosuvastatin 20-40 mq / gün). Xəstələrə 2 dəfə telefonla nəzərət olunacaqlar, 3 aydan bir isə müayinəyə dəvət ediləcəklər. İlk və son randevuda müayinə geniş protokolla aparılacaq. 2-ci və 3-cü geliş zamanı yalnız ExoKQ və biyokimyəvi qan testləri aparılacaqdır. Hər bir xəstə üçün müayinə nəticələrinin daxil ediləcəyi Tibbi Kart açılacaqdır. Elmi protokolda iştirak etmək üçün xəstələr məlumatlı razılıq imzalayacaqlar. Aşağıdakılar təkrar ürək hadisəsi hesab ediləcək: miokard infarktı, beyin insultu, təkrar invaziv müdaxiləyə (stentləmə, ablasyon) ehtiyac, ürək çatışmazlığı səbəbindən qospitalizasiya. Bütün qruplar cins və yaşa görə təhlil ediləcəkdir. Diabet və arterial hipertenziyanın təsiri ayrıca öyrəniləcəkdir. Siqaretin rolu da qiymətləndiriləcəkdir.</p>
Abstract (in english)	
Name of study:	Pharmacogenetics of atorvastatin and rosuvastatin in patients of Azerbaijan nationality
Background:	Study of the pharmacogenetics of the biotransformation system and statin transporters in persons of Azerbaijan nationality suffering from ischemic heart disease.
Objective:	Study of the pharmacogenetics of atorvastatin and rosuvastatin in persons of Azerbaijan nationality, aimed at increasing the effectiveness, safety and adherence to long-term lipid-lowering therapy.
Material and methods (patient groups and interventions):	<p><i>Material:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 244 patients with coronary artery disease of Azerbaijan nationality, who underwent examination and treatment in the Centarl Clinical Hospital of Baku, which will be divided into 2 groups - the main and control - 122 people each. In each group, 61 patients will receive atorvastatin and rosuvastatin. • Distribution by sex: men - 70%, women - 30% • Distribution by age: 45-65 years old <p><i>Methods:</i></p> <p><i>Myocardial imaging methods:</i> EchoCG, Cardiac MRI, CAG</p> <p><i>Biochemical blood tests:</i> hsCRP, İl-1β, -4, -6, -10, TNF-α, LP-associated phospholipase A2, tissue growth factor-β, Tn I / T, Pro-BNP, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, liver enzymes, creatinine, creatine kinase, electrolytes, coagulogram</p> <p><i>Genetic research:</i> polymorphism of genes CYP3A4 / 3A5, CYP2C9, SLCO1B1</p>
Primary outcome:	a) achievement of target LDL-C levels, achievement of target LDL-C levels at low / medium doses of statins, the number of ADRs, the number of refusals from further statin use, the number of repeated cardiac events (by methods of statistical analysis)

Secondary outcome:	b) the levels of triglycerides, HDL-C; c) morphology of coronary atherosclerosis (CAG, cardiac MRI); d) structural and functional state of the myocardium (echocardiography, cardiac MRI)
Key words:	IHD, statin pharmacogenetics, atorvastatin, rosuvastatin, cytochrome P450, gene polymorphism, CYP3A4 / 3A5, CYP2C9, SLCO1B1
Study type and design:	Clinical research, diagnostics, screening. 244 case histories of patients with coronary artery disease of Azerbaijan nationality who underwent examination and treatment in the outpatient clinic and inpatient clinic of the Central Clinical Hospital in Baku. 2 groups will be randomly formed - main and control - 122 people each, which will be divided into 2 subgroups: atorvastatin subgroup (61 people) and rosuvastatin subgroup (61 people). In the main group, all patients will initially undergo genetic testing. Based on the results obtained, the doses of atorvastatin and rosuvastatin will be selected. The comparison group will receive atorvastatin and rosuvastatin in medium / high or maximum tolerated dosages, depending on the degree of CVD (atorvastatin 20-80 mg / day, rosuvastatin 20-40 mg / day). Patients will be invited for examination every 3 months. A detailed protocol will be carried out at the first and final visits, and only biochemical blood tests and EchoCG will be performed during the 2nd and 3rd visits. For each patient, a Medical Card will be kept, where the results of the examination will be entered. All patients will sign an Informed Consent Form to participate in the study. A heart attack / stroke, the need for invasive cardiac care (stenting, ablation), hospitalization for heart failure would be considered a cardiac event. All groups will be analyzed by gender and age. The effect of comorbid concomitant diabetes and hypertension will be studied separately. The role of smoking will also be assessed.