



Необходимость персонализации подходов ведения пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий в реальной клинической практике: клинический пример

Дё В. А.¹, Кочетков А. И.¹, Мирзаев К. Б.^{1,3}, Абдуллаев Ш. П.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}, Сычев Д. А.^{1,3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Применение анти тромботических препаратов является основополагающим принципом в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. Однако, при назначении комбинированных схем лечения закономерно происходит повышение риска геморрагических осложнений, как клинически значимых, жизнеугрожающих, так и мелких назойливых, снижающих комплаентность пациентов, что неуклонно ведёт к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям. Межиндивидуальная вариабельность эффективности и безопасности клопидогрела и прямых оральных антикоагулянтов может быть обусловлена в том числе генетическими особенностями пациента. Результаты современных исследований неоднозначны и диктуют дальнейшее изучение данного вопроса. В статье представлен клинический случай мужчины 61 года с сочетанием ишемической болезни и фибрилляции предсердий, которому после проведения стентирования были назначены клопидогрел, ацетилсалициловая кислота и ривароксабан. На фоне развития обширных гематом до 15 см в диаметре и носовых кровотечений была проведена замена лечения вначале на двойную анти тромботическую терапию (отменён приём ацетилсалициловой кислоты), а затем на клопидогрел и апиксабан. По результатам дополнительного фармакогенетического исследования было выявлено, что пациент являлся носителем CYP2C19*17/*17 (фенотипический статус по метаболизирующей активности CYP2C19 «сверхбыстрый метаболитизатор»), CYP3A5*3/*3, генотипа TT по полиморфному варианту rs2032582 гена ABCB1. Оценка кровотечения проведена ретроспективно и затем за период наблюдения (16 недель). Понимание генетических факторов, влияющих на терапевтический ответ, может позволить врачам оптимизировать общепринятые схемы лечения и свести к минимуму нежелательные лекарственные реакции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; фибрилляция предсердий; клопидогрел; фармакогенетика; прямые оральные антикоагулянты; CYP2C19; кровотечения; нежелательные реакции лекарственных средств; клинический случай

Для цитирования:

Дё В. А., Кочетков А. И., Мирзаев К. Б., Абдуллаев Ш. П., Остроумова О. Д., Сычев Д. А. Необходимость персонализации подходов ведения пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий в реальной клинической практике: клинический пример. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):49–56. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-49-56>. EDN: RWADHR.

Поступила: 17.01.2025. **В доработанном виде:** 20.02.2025. **Принята к печати:** 18.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

The necessity of personalised medicine in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation in real clinical practice: a clinical case

Valeria A. De¹, Alexey I. Kochetkov¹, Karin B. Mirzaev^{1,3}, Sherzod P. Abdullayev¹, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Dmitry A. Sychev^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Abstract

The use of antithrombotic drugs is a fundamental principle in the treatment of patients with coronary artery disease and atrial fibrillation. However, when prescribing combined treatment regimens, there is a natural increase in the risk of hemorrhagic complications, both clinically significant, life-threatening, and minor annoying ones that reduce patient compliance, which steadily leads to thromboembolic complications. The interindividual variability in the efficacy and safety of clopidogrel and direct oral anticoagulants may be due, among other factors, to the genetic characteristics of the patient. The results of modern research are ambiguous and dictate further study of this issue. The article presents a clinical case of a 61-year-old man with a combination of coronary artery disease and atrial fibrillation, who was prescribed clopidogrel, acetylsalicylic acid and rivaroxaban after stenting.

Against the background of the development of extensive hematomas up to 15 cm in diameter and nosebleeds, treatment was replaced first with double antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid was discontinued), and then with clopidogrel and apixaban. According to the results of an additional pharmacogenetic study, it was revealed that the patient was a carrier of CYP2C19*17/*17 (the CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype), CYP3A5*3/*3, of the TT genotype according to the polymorphic variant rs2032582 of the ABCB1 gene. The bleeding was assessed retrospectively and then over the follow-up period (16 weeks). Understanding the genetic factors influencing the therapeutic response may allow doctors to optimize commonly accepted treatment regimens and minimize unwanted drug reactions.

Keywords: coronary heart disease; atrial fibrillation; clopidogrel; pharmacogenetics; direct oral anticoagulants; CYP2C19; bleeding; adverse drug reactions; case report

For citations:

De VA, Kochetkov AI, Mirzaev KB, Abdullaev ShP, Ostroumova OD, Sychev DA. The necessity of personalised medicine in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation in real clinical practice: a clinical case. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):49–56. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-49-56>. EDN: RWADHR.

Received: 17.01.2025. **Revision received:** 20.02.2025. **Accepted:** 18.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности и инвалидности в развитых странах [1]. Несмотря на то, что в последние десятилетия смертность от ИБС в западных странах постепенно снижается, заболевание по-прежнему остаётся причиной одной трети всех летальных исходов у людей старше 35 лет [2]. ИБС в большинстве клинических случаев сосуществует с различными коморбидными патологиями, оказывающими существенное негативное влияние на прогрессирование заболевания за счёт сходных патогенетических механизмов. Так, например, риск развития ИБС оценивается в 11–16 % [3], но распространённость ИБС у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в 3–4 раза выше, чем в общей популяции [2, 3]. Помимо того, что ФП является основным фактором риска ишемического инсульта, она также ассоциирована с более высоким риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4].

Своевременная диагностика, эффективная фармакотерапия, а также непрерывный контроль и управление факторами риска являются ключом к улучшению исходов у пациентов с ИБС и ФП и снижению риска развития осложнений [3]. Пациенты с ИБС и сопутствующей ФП после проведения стентирования нуждаются в приёме двойной антитромботической терапии, которая включает клопидогрел и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) [5], поскольку необходимость профилактики ишемических событий не вызывает сомнений. Однако данный подход неразрывно ассоциирован с более высоким риском кровотечений, а, следовательно, и более высоким риском смертности, что свидетельствует о необходимости регулярного пересмотра принимаемого лечения, коррекции факторов риска кровотечений и оценки соотношения «польза-риск». Для стратификации риска больших кровотечений у пациентов с ФП используют шкалу HAS-BLED [6], однако в этой шкале учтены лишь несколько факторов риска развития кровотечений. Необходимо отметить, что наличие высокого риска кровотечений по данной шкале не является противопоказанием к применению антитромботических лекарственных средств (ЛС), а лишь указывает на необходимость регулярного мониторинга безопасности фармакотерапии и, в случае необходимости, коррекции модифицируемых факторов риска [5].

В настоящее время в клинической практике отсутствуют общепринятые шкалы риска кровотечений для пациентов с сочетанием ИБС и ФП. Современные стратегии антитромботической терапии в подобной ситуации предусматривают использование персонализированного подхода. Как известно, основную роль в образовании активного метаболита клопидогрела на обоих этапах биотрансформации играет изофермент CYP2C19, кодируемый одноименным геном [7]. Согласно проведённому ранее исследованию, у носителей *CYP2C19*17* кровотечения возникали на 23 % чаще по сравнению с пациентами, у которых данный полиморфный вариант отсутствовал [8]. Применение фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике продемонстрировало значительную межиндивидуальную вариабельность терапевтического ответа при применении антитромботических препаратов. Но результаты исследований, проведённых в разных популяциях, неоднозначны и требуют дальнейшего изучения [8].

Цель исследования / Objective

Целью нашего исследования являлось изучение возможной ассоциации между носительством *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* с развитием кровотечений у пациентов с ИБС, в том числе с наличием сопутствующей ФП, которые принимали комбинированную антитромботическую терапию. В исследование было включено 150 пациентов (медиана возраста 65 [60;75;73] лет, мужчины 80 %). Все пациенты принимали двойную антитромботическую терапию (ДАТТ): пациенты с ИБС ($n = 77$) — клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК), пациенты с сочетанием ИБС и ФП ($n = 73$) — клопидогрел и ривароксабан или апиксабан. Кровотечения были оценены ретроспективно на 1 визите, а затем на протяжении периода наблюдения (16 недель) с помощью специального опросника MCMDM-1 [9]. Фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с аллельспецифической гибридизацией. В результате за период наблюдения среди пациентов с наличием кровотечений было статистически значимо больше «сверхбыстрых» метаболитов по сравнению

с пациентами без кровотечений (19,2 и 3,4 % соответственно, $p = 0,01$) [10].

Для иллюстрации приводим следующий клинический случай.

Клинический случай / Clinical case

Мужчина, 61 год, поступил в приёмное отделение многопрофильного стационара 15.03.2023 г. с жалобами на непрерывно рецидивирующие давящие боли при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что в 2020 г. выявлены пароксизмальная ФП, артериальная гипертензия (АГ) с повышением АД до 190/110 мм рт. ст. На фоне регулярного приёма антигипертензивных препаратов АД стабилизировалось на уровне 130/80 мм рт. ст. Стаж курения около 5 лет, бросил более 1 года назад. Постоянно принимал метопролола тартрат, эналаприл, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин. Обращает на себя внимание тот факт, что до госпитализации, несмотря на наличие пароксизмальной формы ФП, пациенту не были назначены антикоагулянты.

При поступлении общее состояние тяжёлое, сознание ясное. При аускультации дыхание в лёгких жёсткое, хрипов нет; тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд/мин. Артериальное давление (АД) 115/80 мм рт. ст.

Рост 176 см, масса тела 78 кг, индекс массы тела 25,1 кг/м².

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин., отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Лабораторные методы диагностики: тропонин I — 0,01 нг/мл. Общий анализ крови: гемоглобин — 152 г/л, гематокрит — 45,8 %, лейкоциты — $7,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 184×10^9 /л. Биохимический анализ крови: общий белок — 73,4 г/л, лактатдегидрогеназа — 154,2 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 25,6 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 24,9 ЕД/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 57,0 ЕД/л, глюкоза — 5,53 ммоль/л, холестерин общий — 5,49 ммоль/л, железо — 22,9 мкмоль/л, калий — 4,7 ммоль/л, натрий — 138 ммоль/л, мочевины — 7,3 ммоль/л, креатинин — 90,1 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI — 79,03 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 84 мл/мин), билирубин общий — 10,6 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Желчный пузырь не увеличен (размеры 6,2×1,2 см), стенка (до 0,2 см), содержимое гомогенное. Гепатихоледох не расширен (диаметр 0,4 см), осмотрен на протяжении — просвет однородный. Печень не увеличена (косой вертикальный размер правой доли — 13,8 см), с чёткими, ровными контурами, ткань её зернистой структуры, неравномерно повышенной эхогенности, на этом фоне очаговых изменений не

выявлено. Сосудистый рисунок не изменён. Поджелудочная железа с неровными, чёткими контурами, не увеличена (головка — 2,2 см, тело — 1,6 см, хвост — 1,4 см), диффузно неоднородной структуры, повышенной эхогенности. Селезёнка не увеличена (9,5×3,1 см), однородна. В брюшной полости на доступных визуализации участках свободной жидкости не выявлено.

Заключение. Эхографическая картина диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

Рентгенография органов грудной клетки. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции лёгочные поля прозрачны, лёгочный рисунок не изменён. Свежих очаговых и инфильтративных теней не определяется. Корни лёгких не расширены. Диафрагма расположена обычно. Синусы свободны. Сердце с расширенными левыми отделами. Аорта уплотнена.

Эхокардиография. Конечный диастолический объём левого желудочка (ЛЖ) — 88 мл; конечно-систолический объём ЛЖ — 40 мл; конечно-диастолический размер ЛЖ — 44 мм; толщина межжелудочковой перегородки — 11 мм; толщина задней стенки левого желудочка — 10 мм; фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson — 54 %; правое предсердие — 34 мм; левое предсердие — 34 мм; передне-задний размер правого желудочка — 24 мм; аорта — 32 мм.

Заключение. Стенки аорты, створки клапанов уплотнены. Полости сердца не расширены. Стенки миокарда ЛЖ не утолщены. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ — 54 %). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 1 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Систолическое давление в лёгочной артерии 22 мм рт. ст.

Транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование коронарных артерий (15.03.2023 г.). Трансрадиальный артериальный ретроградный доступ справа.

Тип кровоснабжения сердца: правый. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) обычно развит, стенозирован в теле на 95 %. Передняя нисходящая артерия (ПНА), диагональная ветвь ПНА, огибающая артерия (ОА), ветвь тупого края ОА, правая коронарная артерия, задняя базальная ветвь, задняя межжелудочковая артерия не изменены на всём протяжении.

В место стеноза в тело ствола ЛКА установлен и имплантирован интракоронарный стент Calipso 4,0×13 мм под давлением 14 атм. После чего выполнена ТЛБАП в стенте (18–22 атм.). Получены удовлетворительные непосредственные результаты ангиопластики: резидуальный стеноз отсутствует, диссекции стенки артерии не отмечено, кровоток по ЛКА TIMI 3, кровоток по ПНА и ОА сохранен (TIMI 3).

Холтеровское мониторирование ЭКГ.

Заключение. Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ продолжительностью 26 часов 41 мин. Зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 79 уд./мин (мин ЧСС 57 уд./мин в 3:19, макс ЧСС

119 уд./мин в 10:20). Выявлены 6 одиночных предсердных экстрасистол (макс количество с 12:00 до 13:00). Выявлен 1 эпизод неустойчивой предсердной тахикардии с ЧСС до 103 уд./мин, 2 эпизода устойчивой ФП с частотой сокращений желудочков до 118 уд./мин. Выявлены 4 одиночные желудочковые экстрасистолы. Ишемически значимые смещения сегмента ST, изменения интервалов PQ и QT, эпизоды асистолии более 2,0 сек не выявлены.

Лечение: морфин 10 мг; ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки; клопидогрел 600 мг однократно, с последующим переходом на 75 мг в сутки; во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) — гепарин натрия 10000 МЕ в/в; натрия хлорид 1000 мл в/в; омепразол 20 мг 2 раза в сутки днём, ночью; метопролол 50 мг 1 раз в сутки; аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки; эналаприл 5 мг 1 раз в сутки.

На фоне проводимого лечения наблюдается положительная динамика в виде стабилизации состояния пациента. Пациент переведён из отделения реанимации и интенсивной терапии в кардиологическое отделение, где в связи с наличием ФП (риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2 балла, риск кровотечений по шкале HAS-BLED — 0 баллов) усилена ритмурежающая терапия, скорректирована антитромботическая терапия. *Рекомендовано:* АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг + ривароксабан 15 мг в сутки; аторвастатин 40 мг; метопролол 100 мг; эналаприл 5 мг; омепразол 20 мг.

Выписан на амбулаторное лечение с диагнозом: ИБС: нестабильная стенокардия с исходом в стенокардию напряжения II ФК. Коронароангиография со стентированием ствола ЛКА от 15.03.2023 г.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 120–129/70–79 мм рт. ст.

Осложнения основного заболевания. Нарушения ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2 балла.

Сопутствующие заболевания. Гиперплазия предстательной железы. Начальная старческая катаракта.

После выписки пациент наблюдался у кардиолога по месту жительства. За первую неделю после выписки на фоне приёма тройной антитромботической терапии у пациента возникали обширные гематомы до 15 см в диаметре, носовые кровотечения; пациент однократно вызывал бригаду скорой медицинской помощи в связи с невозможностью самостоятельно купировать носовое кровотечение (данный эпизод носового кровотечения не потребовал госпитализации, купирован на дому). В этой связи врач-кардиолог поликлиники принял решение о переходе на ДАТТ (отмена АСК) — с 03.04.2023 г. На фоне двойной антитромботической терапии носовые кровотечения не рецидивировали, однако пациент отмечал появление гематом >5 см в диа-

метре. В конце августа 2023 г. ривароксабан 15 мг, по решению лечащего врача, был заменён на апиксабан в суточной дозе 10 мг (по 5 мг 2 раза в сутки). На фоне новой схемы двойной антитромботической терапии по-прежнему наблюдалось образование гематом >5 см в диаметре, других видов кровотечений не было.

20.09.2023 года пациент был осмотрен сотрудниками кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Оценка кровотечений проведена ретроспективно за 19 недель. На момент осмотра предъявлял жалобы на слабость, ранние немотивированные пробуждения. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, гематомы на верхних и нижних конечностях до 6 см в диаметре. Отёков голеней и стоп нет. При аускультации дыхание в лёгких жесткое, хрипов нет. ЧД — 17 в мин. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 69 уд./мин. АД 110/80 мм рт. ст.

Оценка кровотечений проведена через 4, 8, 12 и 16 недель на 2, 3, 4 и 5 визитах соответственно.

На фоне приёма двойной антитромботической терапии (клопидогрел 75 мг и апиксабан 10 мг в сутки) возникали гематомы >5 см в диаметре, не потребовавшие медицинского вмешательства и отмены ЛС.

По результатам выполненного фармакогенетического тестирования было выявлено, что пациент являлся носителем CYP2C19*17/*17, что соответствует фенотипическому статусу по метаболизирующей активности CYP2C19 «сверхбыстрый метаболитизатор». Пациент являлся носителем «дикого генотипа» по полиморфному варианту rs1128503 гена ABCB1, по полиморфному варианту rs35599367 гена CYP3A4, по полиморфному варианту rs890293 гена CYP2J2. Обращает на себя внимание носительство полиморфного варианта rs2032582 гена ABCB1, который был ассоциирован с более высоким риском кровотечений, в т. ч. возникновением носовых кровотечений, при приёме ривароксабана, согласно результатам ранее опубликованных работ [11, 12], а также полиморфного варианта rs776746 гена CYP3A5, который был взаимосвязан с более высоким риском кровотечений, как при использовании ривароксабана, так и апиксабана [12, 13].

Обсуждение / Discussion

По предварительным оценкам, к 2060 году в Европе ожидается увеличение заболеваемости ФП до 17,9 млн человек, а в США к 2050 году — до 12 млн человек [14]. Разница показателей может быть обусловлена в том числе этническими особенностями разных популяций. Известно, что в возрасте старше 50 лет более высокая частота ФП встречается у европеоидов (2,2 %), в отличие от афроамериканцев (1,5 %) [14]. При поправке на возраст распростра-

нённость ФП выше среди мужчин [14]. Более того, у значительной части пациентов (до 30 %) ФП остаётся нераспознанной в связи с малосимптомным течением заболевания, гиподиагностикой и низкой приверженностью пациентов к рекомендациям врачей [14]. Около 35 % пациентов с диагностированной ФП и высоким риском ТЭО не принимают оральные антикоагулянты [14]. При долгосрочном наблюдении комплаентность пациентов снижается до 50 %, причём тенденция закономерна для многих стран [14]. Низкая приверженность пациентов к лечению обуславливает высокий риск развития осложнений. Так, по данным *An J u соавт.* [15] в первые 12 месяцев после начала терапии ПОАК у пациентов, прекративших их приём, частота ТЭО была сопоставима с таковой у комплаентных пациентов, однако в последующие 2,5 года частота ТЭО в группе пациентов, прекративших терапию ПОАК, почти вдвое превысила аналогичный показатель у лиц, продолживших рекомендованную антикоагулянтную терапию. Но закономерны и другие результаты, полученные авторами: в первый год приёма ПОАК большие кровотечения статистически значимо чаще возникали у пациентов, принимавших ПОАК, по сравнению с группой низкой приверженности к лечению [15].

Определение риска кровотечения и ТЭО имеет первостепенное значение для назначения эффективного лечения, поскольку даже малые кровотечения или обеспокоенность возникновением кровотечения чаще всего являются причиной прекращения антитромботической терапии [15]. В кросс-секционном исследовании пациенты с самой низкой приверженностью лечению среди причин отказа от приёма оральных антикоагулянтов назвали опасение по поводу возникновения большого или малого кровотечения (39 и 16 % пациентов соответственно), причём у 37 % пациентов кровотечения на фоне лечения не возникали [16]. Обеспокоенность потенциальным возникновением синяков достигала 12 % от числа опрошенных [16]. Более высокий уровень приверженности к антикоагулянтной терапии ассоциирован с наличием инсульта в анамнезе, пожилым возрастом, медикаментозной терапией других хронических сердечно-сосудистых заболеваний, более высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc и женским полом [14].

У носителей аллелей с повышенной функцией — *CYP2C19*17*, может наблюдаться увеличение активности фермента *CYP2C19* и, как следствие, более выраженное подавление агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с носителями аллелей нормальной функции и нефункциональными аллелями гена *CYP2C19*. Наш пациент является носителем аллелей с повышенной функцией (*CYP2C19*17*), что соответствует фенотипу «сверхбыстрого» метаболизатора. У пациентов с высоким риском кровотечений возможно проведение деэскалации антитромботической терапии без снижения эффективности принимаемого лечения [17]. В нашем исследовании частота кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан + клопидогрел и апиксабан + клопидогрел, статистически значимо не отличалась [18].

Схожие результаты были получены и в исследовании *Hwang YJ u соавт.* [18, 19]. Однако, в подобной клинической ситуации у пациента с ИБС и ФП с высоким риском геморрагических осложнений после проведения стентирования целесообразно рассмотреть сокращение периода приёма тройной антитромботической терапии до ≤1 недели и перейти на ДАТТ (клопидогрел + ПОАК) на амбулаторном этапе [17].

Помимо этого, регулярный контакт с пациентами, в т. ч. осуществляемый посредством телефонного звонка, может быть фактором, повышающим приверженность и обеспечивающим динамическое наблюдение [20]. Оценка нежелательных реакций, особенно в первый год после инициации лечения, может способствовать снижению случаев прерывания назначенной терапии [20].

Заключение / Conclusion

Персонализированный подход не только способствует своевременному выявлению пациентов высокого риска ТЭО и кровотечений, но и предупреждает возникновение нежелательных лекарственных реакций. Описанный клинический случай демонстрирует возможности применения фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту *CYP2C19*17* для выявления лиц высокого риска геморрагических осложнений, необходимость своевременной деэскалации антитромботической терапии в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка фармакогенетической тест-системы под повышение эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР №124021200054-3).

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

This work was carried out with the financial support of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of a pharmacogenetic test system to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy for patients with cardiological and psychiatric profiles" (EGISU NIOKTR No. 124021200054-3).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дё Валерия Анатольевна — аспирант 3-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: devaleria97@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>
РИНЦ SPIN-код: 1817-6115

Кочетков Алексей Иванович — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: ak_info@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
РИНЦ SPIN-код: 9212-6010

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., доцент, профессор, заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: karin05doc@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

ABOUT THE AUTHORS

Valeria A. De — 3rd year PhD student of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: devaleria97@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X> RSCI
SPIN code: 1817-6115

Alexey I. Kochetkov — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: ak_info@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
RSCI SPIN code: 9212-6010

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy" of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: karin05doc@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
RSCI SPIN code: 8308-7599

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., с. н. с., зав. отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: abdullaevsp@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
РИНЦ SPIN-код: 1727-2158

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
РИНЦ SPIN-код: 3910-6585

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Sherzod P. Abdullayev — PhD, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: abdullaevsp@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
RSCI SPIN code: 1727-2158

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
RSCI SPIN code: 3910-6585

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy” of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525-7556

Список литературы / References

1. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91(4):537-52; ix. doi: 10.1016/j.mcna.2007.03.007.
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33.
3. Batta A, Hatwal J, Sharma YP. Assessment of Coronary Artery Disease in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Is This Light at the End of the Tunnel? *Vasc Health Risk Manag*. 2024 Nov 8;20:493-499. doi: 10.2147/VHRM.S484638.
4. Wu J, Nadarajah R. The growing burden of atrial fibrillation and its consequences. *BMJ*. 2024 Apr 17;385:q826. doi: 10.1136/bmj.q826.
5. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. [Averkov OV, Arutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
7. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелу: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(10):92-98. [Mirzaev KB, Sychev DA, Andreev DA. Genetics of clopidogrel resistance: recent data.

Russian Journal of Cardiology. 2015;(10):92-98. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.

8. Li Y, Tang HL, Hu YF, Xie HG. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J Thromb Haemost*. 2012 Feb;10(2):199-206. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04570.x.

9. Bowman M, Mundell G, Grabell J, et al. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2008 Dec;6(12):2062-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.

10. Дё В.А., Кочетков А.И., Абдуллаев Ш.П., и др. К вопросу о возможной взаимосвязи между полиморфными вариантами гена CYP2C19, остаточной концентрацией и наличием кровотечений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии. *Фарматека*. 2024;31(6):86-93. [De VA, Kochetkov AI, Abdullaev ShP, et al. On the possible relationship between polymorphic variants of the CYP2C19 gene, residual concentration and the presence of bleeding in patients who have suffered acute coronary syndrome and are receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy. *Pharmateca*. 2024;31(6):86-93. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2024.6.86-93.

11. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021 Feb;128(2):297-304. doi: 10.1111/bcpt.13488.

12. Ain NU, Ali N, Ullah A, et al. Bleeding Events Associated with Rivaroxaban Therapy in Naive Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation:

A Longitudinal Study from a Genetic Perspective with INR Follow-Up. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Oct 18;60(10):1712. doi: 10.3390/medicina60101712.

13. Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, et al. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting. *J Pers Med*. 2022 Mar 24;12(4):526. doi: 10.3390/jpm12040526.

14. Toma MM, Bungau SG, Tit DM, et al. Use of anticoagulant drugs in patients with atrial fibrillation. Does adherence to therapy have a prognostic impact? *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:113002. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113002.

15. An J, Bider Z, Luong TQ, et al. Long-Term Medication Adherence Trajectories to Direct Oral Anticoagulants and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 2;10(21):e021601. doi: 10.1161/JAHA.121.021601.

16. Tarn DM, Shih K, Tseng CH, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. *JACC Adv*. 2023 Jan 27;2(1):100175. doi: 10.1016/j.jacadv.2022.100175.

17. Galli M, Gragnano F, Berteotti M, et al; Working Group of Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Antithrombotic Therapy in High Bleeding

Risk, Part I: Percutaneous Cardiac Interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Oct 14;17(19):2197-2215. doi: 10.1016/j.jcin.2024.08.022.

18. Кочетков А. И., Дё В. А., Батюкина С. В., и др. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):55-67. [Kochetkov AI, De VA, Batyukina SV, et al. Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):55-67. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-3-55-67. EDN: ZNASRA

19. Hwang YJ, Chang HY, Metkus T, et al. Risk of Major Bleeding Associated with Concomitant Direct-Acting Oral Anticoagulant and Clopidogrel Use: A Retrospective Cohort Study. *Drug Saf*. 2024 Mar;47(3):251-260. doi: 10.1007/s40264-023-01388-z.

20. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1;174(2):186-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12944.