



Фармакогенетические характеристики назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Анфиногорова Н. Д.

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Целью исследования было сравнить фармакогенетические (ФГ) характеристики назначаемой и принимаемой фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материалы и методы. Из доступных электронных медицинских документов (n=8791) пациентов с ССЗ отобрано 813 записей, используя метод вероятностной кластерной выборки. Сформированная база данных содержала информацию о возрасте, поле, кодах МКБ-10, назначаемой и принимаемой фармакотерапии, международных непатентованных наименованиях (МНН) и фармакогенах, соответствующих каждому случаю фармакотерапии. ФГ препараты и фармакогены определяли, используя базу данных ClinPGx.org.

Результаты. Возраст пациентов составил 62 года (МКР 56–68 лет); 70,2 % мужчины. Список назначаемых препаратов включал 347 МНН; список принимаемых — 253 МНН; оба списка содержали 435 МНН, свидетельствуя о рассогласовании между списками. Количество МНН на один электронный документ варьировало от 1 до 23 (6, МКР: 3–9; n=385) в случае принимаемых и от 1 до 20 (6, МКР: 4–9; n=724) в случае назначаемых препаратов, $p > 0,05$. На уровне когорты идентифицировано 1120 фармакогенов. Количество фармакогенов на одно МНН не различалось между списками (1, МКР 0–7), однако были выявлены различия в частоте встречаемости индивидуальных фармакогенов. В число пяти наиболее распространенных фармакогенов, преобладавших в списке назначаемых препаратов, вошли *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* ($p < 0,05$). В списке принимаемых препаратов такими фармакогенами оказались *ABCBI*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1* ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о рассогласовании ФГ характеристик назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с ССЗ. Лекарственно-генные взаимодействия могут оказывать влияние на приверженность терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; фармакогенетика; фармакогены; фармакогенетические лекарственные препараты; полипрагмазия; медицинские информационные системы; электронные медицинские карты; приверженность

Для цитирования: Анфиногорова Н. Д. Фармакогенетические характеристики назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):47–58. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0006>. EDN: EEXLOE.

Поступила: 06.04.2026. В доработанном виде: 15.05.2026. Принята к печати: 25.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken drug therapy in cardiovascular patients

Nina D. Anfinogenova

Cardiology Research Institute, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Objective. The study aimed to assess pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases (CVD).

Materials and methods. A total of 813 electronic health records (EHRs) were selected from available electronic medical documents (n=8791) of CVD patients, using probability cluster sampling method. Unstructured text from the EHRs (n=813)

was used to create a database characterizing gender, age, ICD-10 codes, prescribed and taken pharmacotherapy, international nonproprietary names (INNs), and pharmacogenes corresponding to each case of pharmacotherapy. Pharmacogenetic drugs and associated pharmacogenes were identified using database ClinPGx.org.

Results. Patients aged 62 years (IQR 56–68 years); 70.2 % men. The list of prescribed drugs comprised 347 INNs; the list of taken drugs comprised 253 INNs; both lists comprised 435 INNs, suggesting a mismatch between the lists. Numbers of INNs per document ranged from 1 to 23 for taken drugs (Me=6, IQR 3–9; n=385) and from 1 to 20 for prescribed drugs (Me=6, IQR 4–9; n=724), $p > 0.05$. The study identified 1120 pharmacogenes. Number of associated pharmacogenes per INN did not significantly differ between the lists of prescribed and taken drugs (1, IQR 0–7). However, the differences were found between the incidence rates of individual pharmacogenes. Pharmacogenes *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, and *SCAP* were significantly more often associated with prescribed drugs ($p < 0.05$); *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, and *ADD1* were significantly more often associated with taken drugs ($p < 0.05$).

Conclusion. The study demonstrated a mismatch between the pharmacogenetic profiles of prescribed versus taken pharmacotherapy in CVD. Drug-gene interactions may affect treatment adherence.

Keywords: cardiovascular diseases; pharmacogenetics; pharmacogenes; pharmacogenetic drugs; polypharmacy; health information systems; electronic health records; medication adherence

For citation: Anfinogenova ND. Pharmacogenetic characteristics of prescribed versus taken drug therapy in cardiovascular patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):47–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0006>. EDN: EEXLOE.

Received: 06.04.2026. Revision received: 15.05.2026. Accepted: 25.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Приверженность терапии является одним из ключевых ориентиров в концепции развития пациентоориентированной медицины и фармации в Российской Федерации (РФ) [1]. Приверженность терапии играет важную роль в поддержании высокого качества жизни пациентов и снижении риска госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. Клинически-значимые полиморфизмы генов, продукты которых влияют на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и токсичность лекарственных препаратов, могут повышать риск нежелательных межлекарственных и лекарственно-генных взаимодействий, особенно при наличии мультиморбидности и полипрагмазии [3–6]. Современные методы фармакогенетического тестирования способствуют повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [7–9]. Фармакогенетическое тестирование позволяет прогнозировать реакцию на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10], статины [11], сартаны [12], бета-блокаторы [13], антидиабетические препараты [14], нестероидные противовоспалительные [15] и другие группы лекарственных препаратов. Фармакогенетические исследования представляют собой междисциплинарное направление, позволяющее интегрировать различные подходы к развитию пациентоориентированной медицины и фармации.

Вместе с тем, в России отсутствуют официальные рекомендации относительно фармакогенетического тестирования. Как на национальном уровне, так и в регионах не внедрены фармакогенетические панели. Разработка и внедрение фармакогенетических панелей осложняются обширной географией

и значительным этническим разнообразием населения, проживающего в РФ. При этом важно учитывать региональные особенности использования фармакогенетических препаратов, поскольку имеются сообщения о значительных географических и этнических различиях в эффективности и безопасности их применения [16, 17].

Ранее нами была показана высокая частота использования фармакогенетических лекарственных препаратов в выборке населения, сформированной с помощью SMS-приглашений. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между фармакогенетической нагрузкой и профилем нежелательных лекарственных реакций среди респондентов, принимающих фармакотерапию [18]. В другом исследовании было обнаружено значительное рассогласование списков назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов в когорте пациентов с ССЗ старшей возрастной группы, что было интерпретировано как маркер низкой приверженности терапии [19]. В качестве факторов, объясняющих наблюдаемое рассогласование между списками назначаемой и принимаемой фармакотерапии, было предложено считать высокую частоту серьёзных межлекарственных взаимодействий, а также потенциально высокую фармакогенетическую нагрузку [19]. Таким образом, предметом фармакогенетических исследований могут быть как генетические и фенотипические особенности пациентов [3–6], так и фармакогенетические профили используемых лекарственных препаратов и их комбинаций [18].

В доступной отечественной и зарубежной литературе не представлены работы, дающие сравнительную оценку фармакогенетических характеристик назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов среди пациентов кардиологического профиля

на когортном уровне. Подобное исследование могло бы стать дополнительным источником данных реальной практики о фармакогенах, наиболее активно участвующих в «отрицательном естественном отборе» лекарственных препаратов, то есть влияющих на то, какие лекарственные препараты будут элиминироваться из пула назначаемых лекарств из-за своих фармакогенетических особенностей.

Целью данного исследования (Objective)

было дать сравнительную оценку фармакогенетических характеристик назначаемой и принимаемой

фармакотерапии у пациентов с ССЗ, используя электронные медицинские карты, хранящиеся в региональной медицинской информационной системе.

Материалы и методы / Materials and methods

Наблюдательное поперечное исследование проводили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения, в котором выполнялась работа (протокол №230 от 28/06/2022).

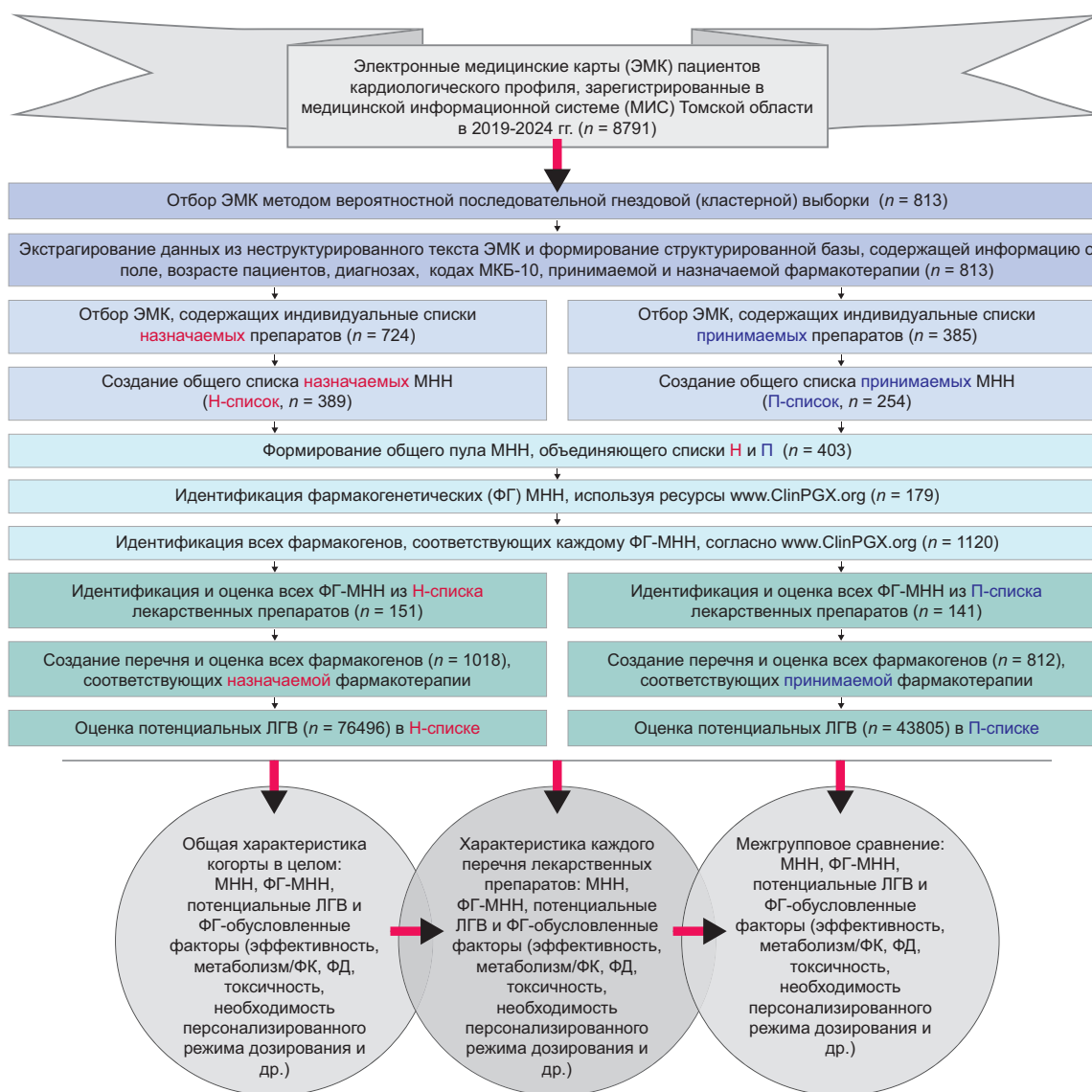


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Fig. 1. Study flow chart

Примечания: ЭМК — электронные медицинские карты; МНН — международные непатентованные наименования; ЛГВ — лекарственно-генные взаимодействия; ФГ — фармакогенетический; Н-список — список назначаемых препаратов; П-список — список принимаемых препаратов; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика

Notes: EHRs — electronic health records; INN — international non-proprietary names; DGI — drug-gene interactions; PGx — pharmacogenetic; P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs; PD — pharmacodynamics; PK — pharmacokinetics

Объектом исследования были электронные медицинские документы пациентов, имеющих подтверждённый диагноз ССЗ, возраст 18 лет и старше. В электронных медицинских картах пациентов, включённых в исследование, были задокументированы визиты с января 2019 года по декабрь 2024 года. Из доступных электронных медицинских документов ($n=8791$) было отобрано 813 записей для анализа, используя метод вероятностной кластерной выборки. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Оценка фармакотерапии. Для оценки паттернов фармакотерапии на уровне всей когорты были сформированы два списка международных непатентованных наименований (МНН), соответствующих лекарственным препаратам: список назначаемых МНН (Н-список) и список принимаемых МНН (П-список). База данных ClinPGx (прежнее название — PharmGKB) (<https://www.clinpgx.org/>) была использована как основной источник информации, позволяющей идентифицировать фармакогенетические лекарственные препараты, а также фармакогены, ассоциированные с их применением. Выявление фармакогенов, чьи клинически значимые полиморфные варианты могут потребовать коррекции дозы и/или повлиять на эффективность, метаболизм/фармакокинетику, токсичность, фармакодинамику лекарственного препарата, также проводили, используя базу данных ClinPGx. Указанные свойства были определены для каждого фармакогена.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10. Рисунки созданы, используя программы STATISTICA 10, Microsoft Excel 2010 и Adobe Illustrator. Для проверки нормальности распределения переменных использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде процентов, абсолютных чисел, вероятностей, а также медианы и межквартильного размаха (МКР), где это уместно. Данные на рис. 2 и 3 для наглядности представлены в нормализованном виде в связи с тем, что число идентифицированных МНН и фармакогенов закономерно различалось между списками. Для оценки значимости различий между переменными с ненормальным распределением применяли непараметрический метод — U-тест Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с использованием таблиц сопряжённости 2×2 . Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Характеристика выборки. Из 813 электронных медицинских карт, включённых в исследование,

70,2 % документов принадлежали мужчинам, а 29,8 % — женщинам. Медианный возраст пациентов составил 62 года (МКР: 56–68 лет). Наиболее распространёнными кодами МКБ были I20.8 ($n=126$), I11.9 ($n=107$), I25.2 ($n=64$), I25.8 ($n=59$), I67.8 ($n=36$). Всего электронные медицинские документы содержали информацию о 220 кодах МКБ-10. Большинство электронных медицинских карт ($n=724$, 89,1 %) содержали информацию о назначенных лекарственных препаратах. Менее половины электронных медицинских карт ($n=401$, 47,4 %) содержали подробную информацию о принимаемой фармакотерапии. В Н-список вошло 347 МНН; в П-список — 253 МНН; в оба списка вошло 435 МНН, что указывает на существенное несоответствие между списками.

Паттерны фармакотерапии. В электронных медицинских картах с документированной фармакотерапией количество принимаемых и назначаемых МНН варьировало от 1 до 23 (6, МКР: 3–9; $n=385$) и от 1 до 20 (6, МКР: 4–9; $n=724$) в пересчёте на один документ, соответственно, $p > 0,05$. Пятью наиболее часто назначаемыми МНН были (в порядке убывания) ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, бисопролол, торасемид и омега-3. Пятью наиболее часто принимаемыми МНН были (в порядке убывания) бисопролол, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, омега-3 и торасемид.

Пятью наиболее распространёнными препаратами, чья частота встречаемости в списке назначаемых препаратов значительно превышала таковую по сравнению со списком принимаемых препаратов, были нитроглицерин, каптоприл, дапаглифлозин, триметазидин и моксонидин ($p < 0,05$). Пятью наиболее распространёнными препаратами, чья частота встречаемости в списке принимаемых лекарств была значительно выше, чем в списке назначенных препаратов, были спиронолактон, метформин, лозартан, дигоксин и эналаприл ($p < 0,05$) (рис. 2). Показатели полипрагмазии существенно не различались между списками назначаемых и принимаемых препаратов. При этом сравнительный анализ списков препаратов, принимаемых мужчинами и женщинами, показал, что частота большой полипрагмазии (приём 5 и более препаратов) у мужчин значительно превышала соответствующий показатель у женщин ($p < 0,05$).

Фармакогенетическая характеристика терапии. На уровне когорты идентифицировано 179 фармакогенетических лекарственных препаратов ($n=151$ в Н-списке; $n=141$ в П-списке), ассоциированных с 1120 фармакогенами ($n=1018$ в Н-списке; $n=812$ в П-списке), вовлечёнными в 120390 лекарственно-генных взаимодействий ($n=76496$ в Н-списке; $n=43805$ в П-списке) (рис. 1).

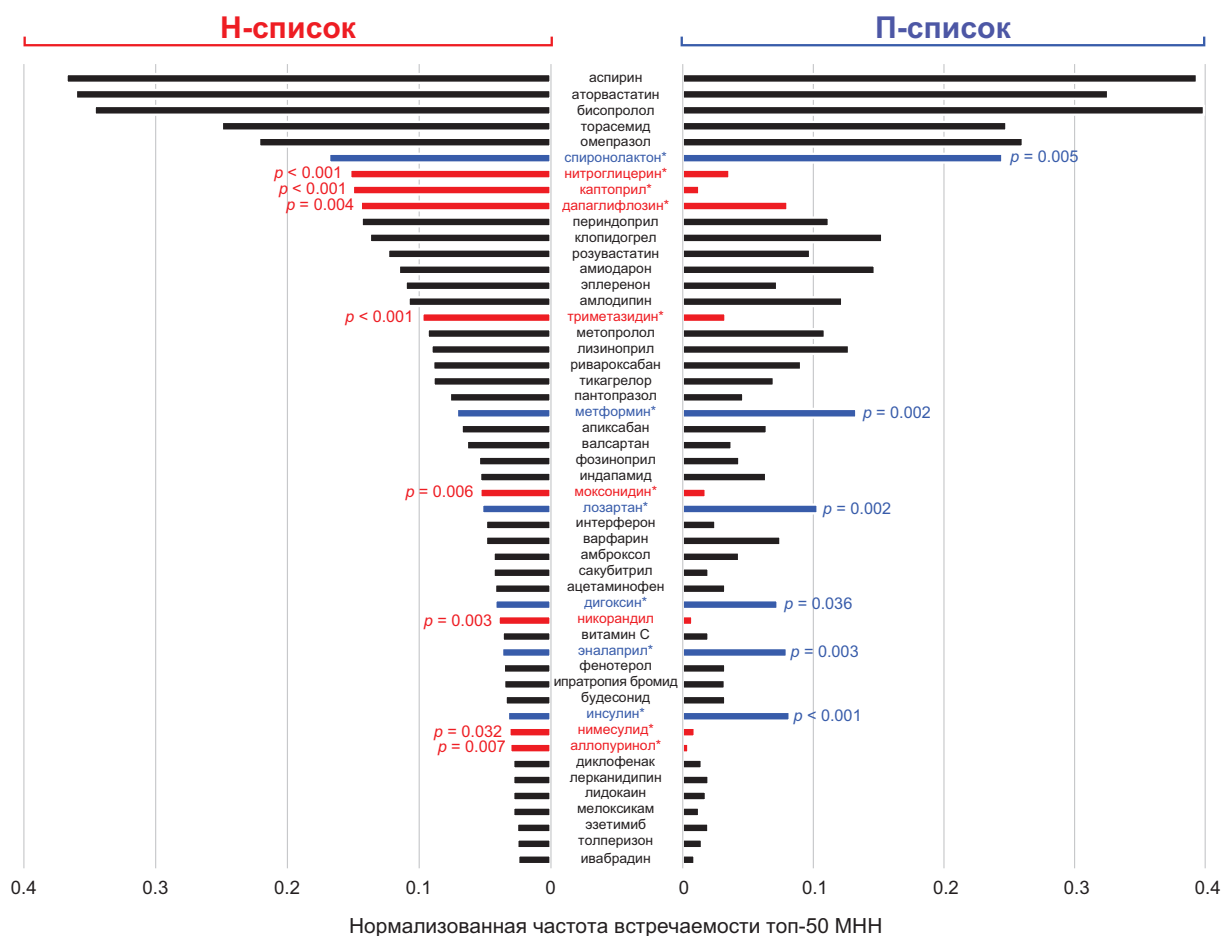


Рис. 2. Топ-50 наиболее часто назначаемых и принимаемых лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Звёздочками отмечены значимые различия в нормализованных частотах отдельных МНН (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Fig. 2. Top-50 most common prescribed and taken drugs in cardiovascular patients

Asterisks indicate significant differences in normalized frequencies of individual INN (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Примечания: Н-список — список назначаемых препаратов; П-список — список принимаемых препаратов

Notes: P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs

Медианное количество фармакогенов на одно МНН не различалось между списками (1, МКР: 0–7, $p > 0,05$); абсолютное количество фармакогенов варьировало от 0 до 139 на одно МНН.

Пятью наиболее распространёнными фармакогенами были *CYP3A5*, *ACE*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *CYP2C19* (в порядке убывания) в Н-списке и *ABCB1*, *ACE*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2D6* (в порядке убывания) в П-списке (рис. 3).

В общей сложности 31 фармакоген был значимо чаще ассоциирован с Н-списком ($p < 0,05$), и 171 фармакоген был значимо чаще ассоциирован с П-списком ($p < 0,05$). Среди топ-100 наиболее распространённых фармакогенов, лекарственно-генные взаимодействия с участием генов *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* статистически значимо чаще встречались в Н-списке по сравнению

с П-списком ($p < 0,05$). Лекарственно-генные взаимодействия с участием генов *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1*, *ADRB2* значимо чаще встречались в П-списке по сравнению с Н-списком ($p < 0,05$) (рис. 3).

Пять наиболее распространённых суперсемейств генов полностью совпали между списками (*CYP*, *UGT*, *ABCB*, *SLC*, *HTR*).

Учитывая обнаруженные различия в частоте встречаемости ряда фармакогенов между списками, было проведено сравнение свойств этих групп фармакогенов по следующим пяти характеристикам: (1) необходимость коррекции дозы лекарственного препарата; способность фармакогена влиять на (2) эффективность, (3) метаболизм/фармакокинетику, (4) токсичность и (5) фармакодинамику лекарственного препарата. Оказалось, что по всем этим

свойствам, за исключением влияния на фармакодинамику, группа фармакогенов, которые значимо чаще были ассоциированы с Н-списком, превосходила группу фармакогенов, преобладавших в П-списке (рис. 4).

Обсуждение / Discussion

На популяционном уровне известны тысячи фармакогенов, влияющих на эффекты фармакотерапии [20]. Исследование результатов онлайн-опроса более двух тысяч респондентов — жителей РФ — с использованием базы данных ClinPGx позволило идентифицировать 839 фармакогенов, участвующих в ответах на лекарственную терапию на популяционном уровне в ряде российских регионов [18]. Несмотря на то, что примерная частота встречаемости наиболее распространённых клинически значимых полиморфизмов различных фармакогенов в популяции известна, остаются недостаточно изученными процессы, влияющие на приверженность терапии с точки зрения фармакогенетики.

В данном исследовании была впервые проведена сравнительная оценка фармакогенетических характеристик фармакотерапии, исходя из анализа двух списков лекарственных препаратов (назначаемых и принимаемых) в когорте пациентов кардиологического профиля. Распространённость использования фармакогенетических лекарственных препаратов достигла 95 и 99 %, соответственно, в случае назначаемых и принимаемых препаратов. Всего в нашем исследовании было идентифицировано 1120 фармакогенов, ассоциированных с фармакотерапией на уровне когорты пациентов кардиологического профиля вне зависимости от того, оценивали ли мы списки назначений или списки принимаемых лекарственных средств. При этом 811 фармакогенов вовлекались в эффекты принимаемой терапии, а 1007 фармакогенов соответствовали профилю назначаемой терапии. Нами были впервые охарактеризованы различия в фармакогенетических характеристиках назначаемой и принимаемой фармакотерапии; проведено сравнение частот конкретных лекарственно-генных взаимодействий, выявленных при сравнении данных из списков назначаемых и принимаемых препаратов.

Исследование фармакогенетических характеристик лекарственной терапии у пациентов кардиологического профиля является актуальной задачей, так как ССЗ остаются распространённой хронической неинфекционной патологией [21], от которой страдает более полумиллиарда человек во всём мире и которая является причиной большинства смертельных исходов от хронических неинфекционных заболеваний [22]. Согласно литературным данным, медикаментозная терапия ССЗ нередко ассоциирована с клинически значимыми

лекарственно-генными взаимодействиями. Лекарственно-генные взаимодействия могут приводить к опасному для жизни ангионевротическому отёку при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [23]. Сухой кашель, связанный с приёмом эналаприла, обусловлен генетическими особенностями пациентов [24]. Клинически значимые полиморфные варианты гена *CYP2C9* у пациентов с гипертонией влияют на антигипертензивный и гипоурикемический эффекты лозартана [25]. Лекарственно-генные взаимодействия могут также приводить к умеренным и слабым нежелательным лекарственным реакциям, которые, тем не менее, способны оказать влияние на приверженность терапии.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, показавших, что почти 80 % пациентов, получающих фармакотерапию, подвергаются воздействию фармакогенетических лекарственных препаратов, эффекты которых зависят от генетических вариантов, указанных как в руководстве по фармакогенетике, так и в научной литературе [3–6].

Интересно, что в нашем исследовании пять наиболее распространённых суперсемейств генов полностью совпали между списками, включив такие суперсемейства, как *CYP*, *UGT*, *ABCB*, *SLC* и *HTR*. Наиболее распространёнными фармакогенами оказались *CYP3A5*, *ACE*, *CYP2D6*, *ABCB1* и *CYP2C19* (в порядке убывания) в списке назначаемых препаратов и те же гены, но в другой последовательности — *ABCB1*, *ACE*, *CYP3A5*, *CYP2C19* и *CYP2D6* (в порядке убывания) — в списке принимаемых препаратов. Полученные данные показали весьма значительное сходство с результатами исследования фармакогенетических характеристик лекарственной терапии у случайных респондентов в выборке населения на популяционном уровне [18]. При этом ген *CYP2C19* чаще вовлекается в фармакотерапию в общей выборке населения вне зависимости от природы заболеваний, в то время как ген *CYP2D6* играет относительно большую роль среди пациентов именно кардиологического профиля.

Встречаемость отдельных фармакогенов значительно различалась между списками. Так, группа из 31 фармакогенов значимо чаще была ассоциирована со списком назначаемой фармакотерапии, в то время как группа, включающая 171 фармакоген, значимо чаще была ассоциирована со списком принимаемой фармакотерапии. В пределах первой сотни наиболее распространённых фармакогенов (рис. 3) такими фармакогенами оказались *UGT1A9*, *UGT1A3*, *AGTR1*, *KIF6*, *SCAP* (статистически значимо чаще встречались в Н-списке) и *ABCB1*, *NOS3*, *GNB3*, *ADRB1*, *ADD1*, *ADRB2* (статистически значимо чаще встречались в П-списке).

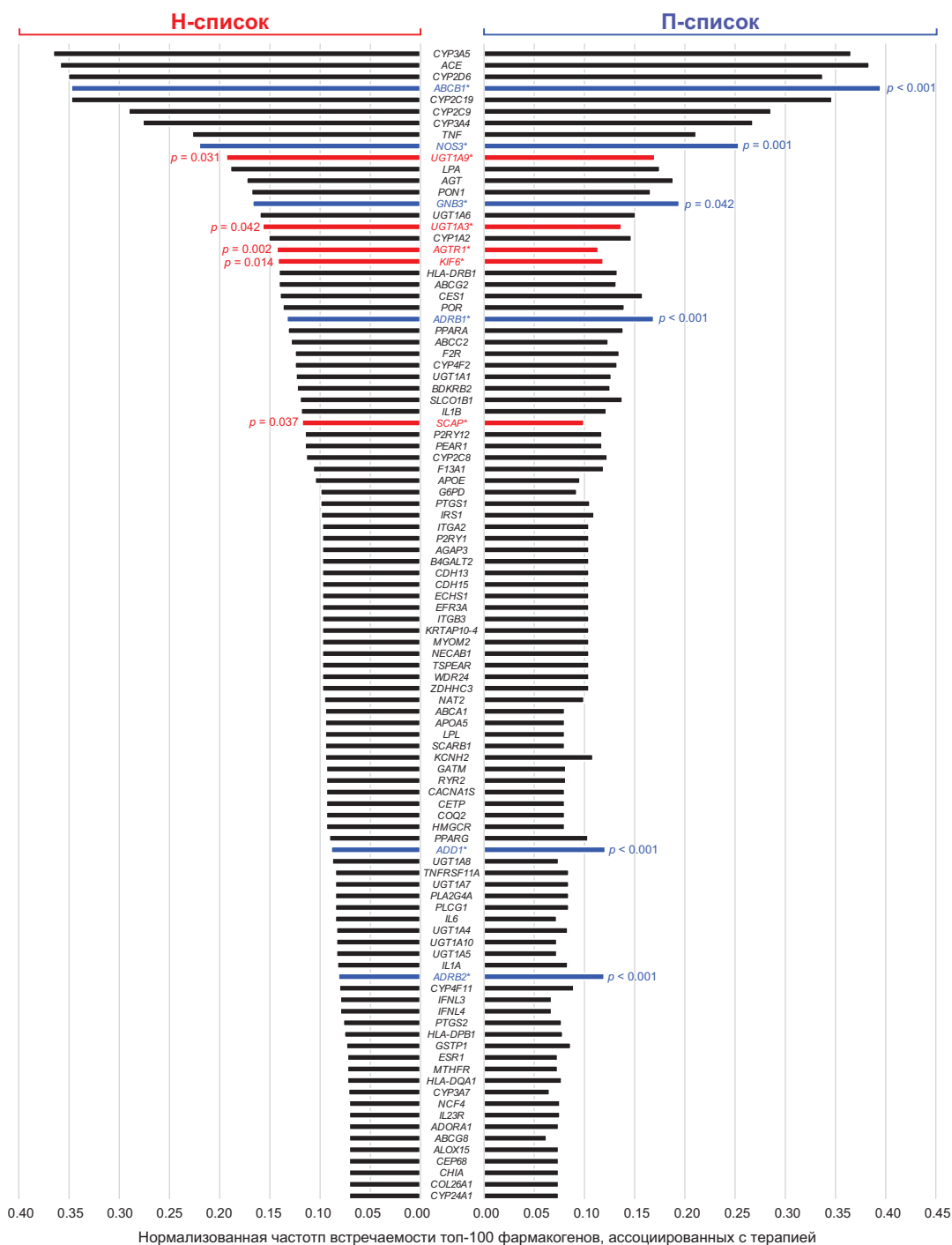


Рис. 3. Топ-100 наиболее часто встречающихся фармакогенов, ассоциированных с назначаемыми (слева) и принимаемыми (справа) лекарственными препаратами, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Звёздочками отмечены статистически значимые различия в нормализованных частотах встречаемости фармакогенов (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Fig. 3. Top-100 most common pharmacogenes associated with prescribed (left) and taken (right) drugs in cardiovascular patients

Asterisks indicate significant differences in normalized frequencies of individual pharmacogenes (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Примечания: Н-список — список назначаемых лекарственных препаратов; П-список — список принимаемых лекарственных препаратов

Notes: P-list — list of prescribed drugs; T-list — list of taken drugs

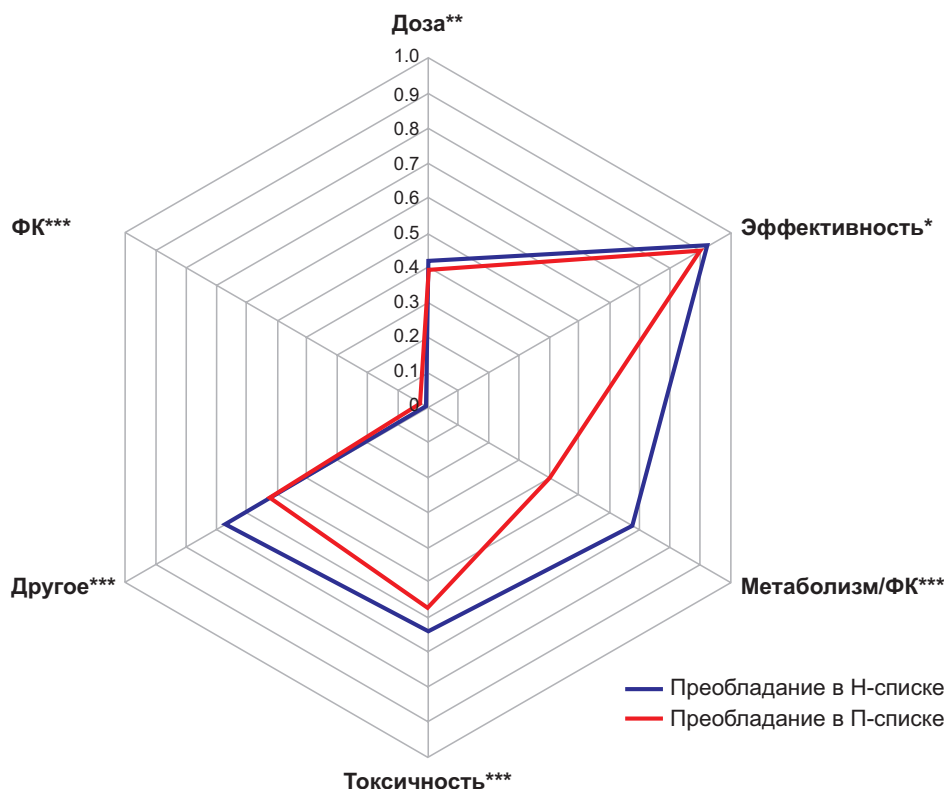


Рис. 4. Сравнительная характеристика фармакогенов, чьи клинически значимые варианты могут потребовать коррекцию дозы (ось «Доза») и/или повлиять на эффективность (ось «Эффективность»), метаболизм/фармакокинетику (ось «Метаболизм/ФК»), токсичность (ось «Токсичность»), фармакодинамику (ось «ФД») лекарственного препарата

Данные представлены по фармакогенам, которые статистически значимо чаще встречались или в списке назначаемых (Н-список, синяя линия), или в списке принимаемых лекарственных препаратов (П-список, красная линия). Звёздочками отмечены статистически значимые различия между изучаемыми группами фармакогенов (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

Fig. 4. Comparative characteristics of pharmacogenes whose actionable variants could potentially require dose adjustment (axis 'Dose') and/or affect efficacy (axis 'Efficacy'), metabolism/pharmacokinetics (axis 'Metabolism/PK'), toxicity (axis 'Toxicity'), and pharmacodynamics (axis 'PD')

The data are presented for pharmacogenes that were statistically significantly more common either in the list of prescribed drugs (P-list, blue line) or in the list of taken drugs (T-list, red line). Asterisks indicate significant differences between study groups of pharmacogenes (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Учитывая обнаружение значимых различий в частоте встречаемости фармакогенов между пулами назначаемых и принимаемых препаратов, было проведено сравнение свойств этих фармакогенов, в частности, было проведено сравнение по таким характеристикам, как необходимость коррекции дозы и/или влияние на эффективность, метаболизм/фармакокинетику, токсичность, фармакодинамику лекарственного препарата. Оказалось, что по всем этим свойствам, за исключением влияния на фармакодинамику, группа фармакогенов, статистически значимо чаще ассоциированных с Н-списком, превзошла группу фармакогенов, преобладавших в П-списке (рис. 4). Это может свидетельствовать о том, что в основе «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов, как

одной из причин низкой приверженности, могут лежать свойства нескольких десятков фармакогенов. Ещё более многочисленная группа фармакогенов ($n=171$) чаще ассоциировалась с пулом принимаемых препаратов, определяя, таким образом, фармакотерапию с более благоприятным, с точки зрения приверженности, профилем.

Предложенная концепция «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов, как причины низкой приверженности, является, насколько можно судить по доступной литературе, новой. Основной движущей силой отбора в этой концепции выступают лекарственно-генные взаимодействия, вовлекающие, по всей видимости, десятки фармакогенов. Будущие исследования могут быть посвящены математическому моделированию

динамики выбывания лекарственных препаратов из процесса приёма пациентами на популяционном уровне, то есть моделированию трансформации списка назначаемых препаратов в список принимаемых препаратов с учётом фармакогенетических характеристик назначаемой и принимаемой терапии. Перспективным направлением может стать построение математических моделей по типу модели Лотки-Вольтерры, которые в настоящее время используют для исследования динамики развития резистентности к лекарственным агентам [26–28]. Выявление фармакогенетических механизмов низкой приверженности в рамках концепции «отрицательного естественного отбора» лекарственных препаратов может внести вклад в развитие персонализированной и пациентоориентированной медицины и фармации. И хотя предложенная выше интерпретация является гипотетической, полученные результаты способствуют преемственности между эпидемиологическими исследованиями и программами, ориентированными на улучшение здоровья населения [29].

Фармакогенетическое тестирование по-прежнему редко применяется в рутинной клинической практике не только в нашем регионе и нашей стране, но и за рубежом [30]. Разработанные за рубежом руководства по фармакогенетическим исследованиям (DPWG, CPIC, CPNDS, RNPGr) [3–6] вносят вклад в решение проблем, связанных с носительством клинически значимых полиморфизмов, влияющих на реакцию организма на фармакогенетические лекарственные препараты. Возможные источники финансирования фармакогенетического тестирования различных групп населения остаются предметом дискуссий. Успешная разработка и внедрение фармакогенетических панелей требует усилий всех заинтересованных сторон, включая пациентов, медицинских работников и регулирующие органы, для обеспечения оптимального баланса между результатами лечения и финансовыми затратами [30]. Глубокое понимание географических и этнических аспектов генетических профилей населения, проживающего в различных регионах страны, необходимо для разработки эффективных фармакогенетических панелей [16, 17, 31]. В различных регионах РФ целесообразно использовать фармакогенетические панели, учитывающие этническое разнообразие населения. Также следует осуществлять мониторинг фармакогенетических особенностей используемой терапии, обновляя данные, по крайней мере, раз в пять лет с учётом накопления новых знаний.

Для лиц, склонных к нежелательным лекарственным реакциям, следует применять персонализированный подход при назначении лекарственных

препаратов. Такие подходы, как титрование дозы препарата, тщательный сбор лекарственного анамнеза, определение концентрации лекарственных препаратов в крови и внедрение протоколов отмены, могут улучшить приверженность лечению и повысить безопасность применения лекарственных средств [32].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, мы сравнивали фармакогенетическую нагрузку между случаями назначаемой и принимаемой фармакотерапии, задокументированными в электронных медицинских картах. Однако некоторые пациенты могли заниматься самолечением, используя безрецептурные препараты, пищевые добавки и лекарственные препараты растительного происхождения, не сообщая об этом своему лечащему врачу, поэтому масштабы проблемы низкой приверженности и нерациональной фармакотерапии могут быть недооценены. Во-вторых, фармакогенетические препараты были идентифицированы на основе аннотаций базы данных ClinPGx, без сопоставления полученных данных с генотипами пациентов. Однако такое сопоставление не вошло в цели данной работы и может стать предметом будущих исследований, посвящённых разработке и верификации фармакогенетических панелей.

Заключение / Conclusion

Данные, полученные в этом наблюдательном поперечном исследовании с использованием электронных медицинских карт, свидетельствуют о рассогласовании фармакогенетических профилей назначаемой и принимаемой лекарственной терапии у пациентов с ССЗ. Определены фармакогенетические особенности профилей назначаемой и принимаемой фармакотерапии. Некоторые лекарственно-генные взаимодействия могут лежать в основе «отрицательного естественного отбора» назначаемых лекарственных препаратов, влияя на приверженность терапии на уровне когорты. Приведение в соответствие фармакогенетических характеристик терапии и генетических особенностей пациента может повысить безопасность терапии и улучшить приверженность лечению. Полученные результаты указывают на востребованность разработки системы поддержки принятия врачебных решений, направленной на более безопасное и эффективное персонализированное назначение фармакотерапии, особенно в случаях мультиморбидности, когда взаимодействие врачей, специализирующихся в области разных медицинских дисциплин, ограничено. Представленные в статье данные призывают медицинское сообщество к разработке фармакогенетических панелей и национальных рекомендаций по проведению фармакогенетического тестирования у пациентов с ССЗ и мультиморбидностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анфиногенова Нина Джоновна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

e-mail: cardio.intl@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1106-0730

РИНЦ SPIN-код: 6784-5440

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Сычёв Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):1-4. doi: 10.37489/2949-1924-0001. [Khokhlov A.L., Sychev D.A. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):1-4. (In Russ.)].
2. Tarekegn GY, Dagnev FN, Moges TA, et al. Medication non-adherence and its predictors among chronic heart failure patients in Northwest Amhara region. *Sci Rep*. 2025;15(1):19968. doi: 10.1038/s41598-025-03748-4.
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guidelines. <https://cpicpgx.org/guidelines> (07.04.2026).
4. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):508-517. doi: 10.1038/s41431-019-0540-0.
5. Tanoshima R, Khan A, Biala AK, et al. Analysis of Adverse Drug Reactions-Nationwide Active Surveillance Network: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Database. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(3):356-363. doi: 10.1002/jcph.1336.
6. Brunette CA, Vassy JL. The role of SLCO1B1 genotyping in lowering cardiovascular risk. *Pharmacogenomics*. 2021;22(11):649-656. doi: 10.2217/pgs-2021-0075.
7. Sychev DA, Buianova AA, Abdullaev SP, et al. Exome-wide association study of bleeding events

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Nina D. Anfinogenova — Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist of Ambulatory Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

e-mail: cardio.intl@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1106-0730

RSCI SPIN-code: 6784-5440

in patients receiving direct oral anticoagulants. *Sci Prog*. 2025;108(4):368504251398881. doi: 10.1177/00368504251398881.

8. Kondrakhin AP, Abdullaev SP, Sychev IV, et al. Impact of Xenobiotic Detoxification Gene Polymorphisms on Steady-State Plasma Concentrations of Apixaban and the Development of Hemorrhagic Complications in Older Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Genes (Basel)*. 2025;16(10):1179. doi: 10.3390/genes16101179.
9. Кантемирова Б.И., Комарова О.В., Романова А.Н. Фармакогенетические особенности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):19-28. doi: 10.37489/2588-0527-2024-2-19-28. [Kantemirova B.I., Komarova O.V., Romanova A.N. Pharmacogenetic features of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(2):19-28. (In Russ.)].
10. Banji D, Banji OJF. Pharmacogenomic insights into angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for personalized hypertension treatment. *J Hypertens*. 2026;44(2):250-262. doi: 10.1097/HJH.0000000000004212.
11. Воробьева Н.А., Комиссарова Д.Д., Воронцова А.С., Пономарева Т.В. Оценка гиполипидемической эффективности аторвастатина у пациентов с мутантными аллелями гена CYP3A4. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(3):4-12. doi: 10.37489/2588-0527-2025-3-4-12. [Vorobyeva N.A., Komissarova D.D., Vorontsova A.S., Ponomareva T.V. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with CYP3A4 gene

- allele mutation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2025;(3):4-12. (In Russ.).
12. Реброва Е.В., Ших Е.В. Взаимосвязь генетических вариантов CYP2C9 с показателями офисного артериального давления у пациентов, получающих терапию ирбесартаном и валсартаном. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):24-35. doi: 10.37489/2588-0527-2025-1-24-35. [Rebrova E.V., Shikh E.V. Correlation between CYP2C9 polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2025;(1):24-35. (In Russ.)].
 13. Azizi B, Lanfear DE, Luzum JA. Understanding variation in metoprolol response: CYP2D6, drug interactions, and phenoconversion. *Pharmacogenomics*. 2025;26(15-16):635-647. doi: 10.1080/14622416.2025.2597182.
 14. Badary OA. Pharmacogenomics and COVID-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):275-284. doi: 10.1038/s41397-021-00209-9.
 15. Муратов К.М., Стук И.В., Лapidус Н.И. Персонализированный подход к фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учётом фармакогенетических аспектов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):24-32. doi: 10.37489/2588-0527-2021-1-24-32. [Muratov K.M., Stuk I.V., Lapudus N.I. Personalized pharmacotherapy of arterial hypertension patients with musculoskeletal system diseases based on pharmacogenetic aspects. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021;(1):24-32. (In Russ.)].
 16. Jia W, Chan JC, Wong TY, Fisher EB. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics. *Nat Metab*. 2025;7(1):16-34. doi: 10.1038/s42255-024-01190-w.
 17. Palma-Martínez MJ, Posadas-García YS, Shaukat A, et al. Evolution, genetic diversity, and health. *Nat Med*. 2025 Mar;31(3):751-761. doi: 10.1038/s41591-025-03558-1.
 18. Anfinogenova ND, Stepanov VA, Kuznetsova AD, et al. Pharmacogenetic Drug Administration and Community Health: A Cross-Sectional Telecommunication-Based Study. *Arch Med Res*. 2025;57(3):103307. doi: 10.1016/j.arcmed.2025.103307.
 19. Anfinogenova ND, Novikova OM, Trubacheva IA, et al. Prescribed Versus Taken Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in Older Cardiovascular Patients during the COVID-19 Pandemic: Observational Cross-Sectional Analytical Study. *J Clin Med*. 2023;12(15):5061. doi: 10.3390/jcm12155061.
 20. Wang LY, YuB, Peng Y, et al. The pharmacogenomic landscape in the Chinese: An analytics of pharmacogenetic variants in 206,640 individuals. *Innovation (Camb)*. 2025;6(2):100773. doi: 10.1016/j.xinn.2024.100773.
 21. Tan SCW, Zheng BB, Tang ML, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and its Risk Factors, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *QJM*. 2025;118(6):411-422. doi: 10.1093/qjmed/hcaf022.
 22. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(22):2167-2243. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
 23. Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Pharmacogenetic markers of development of angioneurotic edema as a secondary side effect to enalapril in patients with essential arterial hypertension. *Int J Risk Saf Med*. 2024;35(1):37-47. doi: 10.3233/JRS-230006.
 24. Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Pharmacogenetic predictors of development of secondary to enalapril dry cough in hypertensive patients. *Drug Metab Pers Ther*. 2023;38(3):247-254. doi: 10.1515/dmpt-2023-0008.
 25. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on anti-hypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metab Pers Ther*. 2022;38(2):163-168. doi: 10.1515/dmpt-2022-0115.
 26. Guk J, Bridier-Nahmias A, Magnan M, et al. Modeling the bacterial dynamics in the gut microbiota following an antibiotic-induced perturbation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(7):906-918. doi: 10.1002/psp4.12806.
 27. Belkhir S, Thomas F, Roche B. Darwinian Approaches for Cancer Treatment: Benefits of Mathematical Modeling. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4448. doi: 10.3390/cancers13174448.
 28. Ji J, Wu H, Feng X, et al. Dynamics of Acquired Resistance to Nivolumab Therapies Varies From Administration Strategies. *Clin Ther*. 2021;43(12):2088-2103. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.10.004.
 29. Анфиногенова Я.Д., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Попов С.В. Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):24-38. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-24-38. [Anfinogenova Ya.J., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., et al. Emerging trends

and challenges of population-based cardiology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(4):24-38. (In Russ.).

30. Inshutiymana S, Ramadan N, Razzak RA, et al. Pharmacogenomics revolutionizing cardiovascular therapeutics: A narrative review. *Health Sci Rep*. 2024;7(10):e70139. doi: 10.1002/hsr2.70139.
31. Лейнсоо А.Т., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., и др. Распространённость полиморфизмов генов АОХ1 и СYP1A2, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):420-430. doi: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-420-430. [Leinsoo A.T., Denisenko N.P., Abdullaev Sh.P., et al. Prevalence of AOX1 and CYP1A2 gene polymorphisms associated with response to favipiravir therapy in novel coronavirus infection COVID-19 among ethnic groups of the North Caucasus. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):420-430. (In Russ.)].
32. Haga SB, Orlando LA. Expanding Family Health History to Include Family Medication History. *J Pers Med*. 2023;13(3):410. doi: 10.3390/jpm13030410.