



Фармакогенетический подход к назначению лекарственных препаратов у кардиохирургических пациентов с высоким риском осложнений

Селиванова Л. В.¹, Лукина М. В.^{1,2}, Юдин В. С.³, Петренко Д. А.¹, Вилижинская К. А.¹,
Гилевская Ю. С.¹, Попов С. О.¹, Сычев И. В.¹, Рожков Д. Е.¹, Мирзаев К. Б.^{1,3}, Сычев Д. А.^{1,3}

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Кардиохирургические пациенты относятся к группе высокого фармакологического риска из-за полиморбидности, полипрагмазии и влияния искусственного кровообращения.

Методы поиска. Поиск литературы выполнен в базах PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus и eLibrary.ru (2015–2025 гг.). Ключевые слова: «фармакогенетика AND кардиохирургия», «warfarin pharmacogenetics», «clopidogrel CYP2C19», «SLCO1B1 statin myopathy», «drug-gene interactions». Всего отобрано и проанализировано 42 источника. Критерии включения: оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры и клинические рекомендации на английском или русском языке; критерии исключения: отдельные клинические случаи, экспериментальные работы, тезисы конференций без полного текста.

Результаты. Полиморфизмы *VKORC1* и *CYP2C9* объясняют до 50–60 % вариабельности дозы варфарина; генотипирование снижает риск кровотечений и ускоряет достижение целевого МНО. Носительство аллелей потери функции *CYP2C19* ухудшает активацию клопидогрела, повышая риск ишемических осложнений. Вариант *SLCO1B1* ассоциирован с повышенным риском миопатии на фоне статинов. В российской популяции частота клинически значимых аллелей сопоставима с европейской. Концепции взаимодействий «лекарство — ген» и «лекарство-лекарство-ген» могут потенцировать неблагоприятные исходы. Внедрение фармакогенетического тестирования ограничено организационными, финансовыми и образовательными барьерами.

Заключение. Для кардиохирургических пациентов наиболее перспективен мультипараметрический алгоритм, включающий мультилокусное генотипирование (*CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP2C19*, *SLCO1B1*, *ABCG2*), оценку клинических факторов и лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: фармакогенетика; кардиохирургия; варфарин; клопидогрел; статины; персонализированная терапия

Для цитирования: Селиванова Л. В., Лукина М. В., Юдин В. С., Петренко Д. А., Вилижинская К. А., Гилевская Ю. С., Попов С. О., Сычев И. В., Рожков Д. Е., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Фармакогенетический подход к назначению лекарственных препаратов у кардиохирургических пациентов с высоким риском осложнений. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(2):70–81. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0012>. EDN: FSWEGZ.

Поступила: 29.04.2026. **В доработанном виде:** 20.06.2026. **Принята к печати:** 21.07.2026. **Опубликована:** 30.07.2026.

Pharmacogenetic approach to prescribing medications in cardiac surgery patients at high risk of complications

Lyubov V. Selivanova¹, Maria V. Lukina^{1,2}, Vladislav S. Yudin³, Daria A. Petrenko¹,
Kristina A. Vilzhinskaya¹, Yulia S. Gilevskaya¹, Sergey O. Popov¹, Ivan V. Sychev¹,
Denis E. Rozhkov¹, Karin B. Mirzaev^{1,3}, Dmitry A. Sychev^{1,3}

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cardiac surgery patients are at high pharmacological risk due to comorbidities, polypharmacy, and cardiopulmonary bypass.

Search methods. A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and eLibrary.ru (2015-2025) using keywords: “pharmacogenetics AND cardiac surgery”, “warfarin pharmacogenetics”, “clopidogrel CYP2C19”, “SLCO1B1 statin myopathy”, “drug-gene interactions”. In total, 42 sources were selected and analyzed. Inclusion criteria: original studies, meta-analyses, systematic reviews, and clinical guidelines in English or Russian. Exclusion criteria: single case reports, experimental studies, conference abstracts without full text.

Results. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms account for 50–60 % of warfarin dose variability; genotyping reduces bleeding risk and accelerates time to therapeutic INR. Loss-of-function CYP2C19 alleles impair clopidogrel activation, increasing ischemic event risk. The SLCO1B1 variant is associated with higher risk of statin-induced myopathy. In the Russian population, the frequency of clinically relevant alleles is comparable to European populations. Drug — gene and drug-drug-gene interaction concepts may potentiate adverse outcomes. Implementation of pharmacogenetic testing is limited by organizational, financial, and educational barriers.

Conclusion. For cardiac surgery patients, a multiparametric algorithm incorporating multilocus genotyping (CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, SLCO1B1, ABCG2), clinical factor assessment, and drug interaction evaluation is the most promising strategy.

Keywords: pharmacogenetics; cardiac surgery; warfarin; clopidogrel; statins; personalized therapy

For citation: Selivanova LV, Lukina MV, Yudin VS, Petrenko DA, Vilzhinskaya KA, Gilevskaya YuS, Popov SO, Sychev IV, Rozhkov DE, Mirzaev KB, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to prescribing medications in cardiac surgery patients at high risk of complications. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):70–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0012>. EDN: FSWEZG.

Received: 29.04.2026. Revision received: 20.06.2026. Accepted: 21.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности во всём мире, и фармакологические методы лечения направлены на снижение риска этих заболеваний. Однако существует значительная индивидуальная вариативность реакции на препараты, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности [1].

Пациенты кардиохирургического профиля характеризуются исходно высоким сердечно-сосудистым риском, что во многом обусловлено полиморбидностью и полипрагматией [2–10]. В периоперационном периоде они получают многокомпонентную лекарственную терапию, включающую антитромботические препараты (антикоагулянты и антиагреганты), статины, антиаритмические средства, ингибиторы протонной помпы, анальгетики, а нередко и антибактериальную терапию.

Для части этих лекарственных групп характерны высокая клиническая значимость точности дозирования и мониторинга из-за узкого терапевтического

диапазона, выраженной вариабельности клинического эффекта, а также высокого потенциала лекарственных взаимодействий. В результате даже небольшие отклонения в эффективности или безопасности терапии могут смещать баланс между гемостазом и тромбозом и ассоциироваться с критическими периоперационными исходами, прежде всего кровотечениями и тромботическими осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы) [3, 5–11].

Дополнительные факторы вариабельности формируются непосредственно во время вмешательства и в раннем послеоперационном периоде: системный воспалительный ответ (СВО), гемодилюция, изменения белкового состава плазмы и функции органов. Показано, что проведение искусственного кровообращения существенно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, что может приводить как к недостаточной, так и к избыточной экспозиции препаратов [11].

На этом фоне стандартизированные схемы дозирования не всегда обеспечивают прогнозируемый клинический эффект и приемлемый профиль безопасности, что обосновывает необходимость персонализированных подходов к выбору и коррекции терапии, включая мониторинг эффективности и безопасности, а при наличии возможностей — терапевтический лекарственный мониторинг.

Нарративный обзор *Kayani et al.* (2025 г.) подчёркивает, что генетическая вариабельность способна влиять на метаболизм, эффективность и риск нежелательных реакций для основных классов кардиологических препаратов (антиагреганты, антикоагулянты, статины, блокаторы кальциевых каналов и др.), что объясняет часть различий в исходах лечения и поддерживает персонализированный подход к терапии у пациентов высокого риска, в том числе в условиях хирургического стресса и полипрагматии [12].

Межиндивидуальная вариабельность ответа на лекарственную терапию / Interindividual variability in response to drug therapy

Известно, что клинические детерминанты межиндивидуальной вариабельности лекарственного ответа включают возраст, массу тела, функцию печени и почек, выраженность воспалительного ответа, особенности питания и потребления витамина К (для варфарина), сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также приверженность терапии [12–15]. Особое значение в кардиохирургической практике имеет полипрагматия и применение препаратов с узким терапевтическим диапазоном, при которых даже умеренные изменения фармакокинетики

и фармакодинамики могут приводить к клинически значимым осложнениям. Существенную роль играют и организационные параметры: частота контроля показателей эффективности и безопасности (например, МНО при терапии варфарином), доступность лабораторных тестов, регламент коррекции доз и преемственность между стационарным и амбулаторным этапами ведения пациента.

В табл. 1 обобщены основные группы факторов, формирующие высокую межиндивидуальную вариабельность ответа на терапию у кардиохирургических пациентов.

Таким образом, вариабельность ответа формируется в результате сложного взаимодействия клинических и генетических факторов. Дополнительную сложность вносит феномен фенотипической конверсии — явление, при котором генотипически «быстрые» метаболиты фенотипически проявляют признаки замедленного метаболизма под влиянием внешних факторов, прежде всего сопутствующей терапии [16]. Это подчёркивает необходимость комплексной оценки при персонализации терапии.

Генетические факторы и концепция drug-gene / drug-drug-gene interactions

Несмотря на значимый вклад клинических факторов, они объясняют лишь часть межиндивидуальной вариабельности лекарственного ответа. В ряде случаев после учёта возраста, массы тела, функции органов и сопутствующей терапии сохраняется существенная остаточная вариабельность. Это послужило основанием для активного изучения генетических детерминант лекарственного ответа.

В клинической фармакологии выделяют взаимодействие «лекарство-ген» («ЛГ») (**drug-gene interactions**) — ситуации, при которых генетические

Таблица 1. Факторы, влияющие на вариабельность ответа у кардиохирургического пациента
Table 1. Factors influencing response variability in cardiac surgery patients

Группа факторов	Конкретные детерминанты	Влияние на терапию
Клинико-демографические	Возраст, масса тела, пол, площадь поверхности тела	Изменение объема распределения, метаболического клиренса, чувствительности рецепторов
Коморбидность	Сахарный диабет, хроническая болезнь почек, заболевания печени, гипотиреоз	Изменение фармакокинетики, повышение риска токсичности (статины), снижение эффективности (клопидогрел)
Периоперационный стресс	Искусственное кровообращение, системный воспалительный ответ, гемодилюция, нарушение функции органов	Изменение связывания с белками, клиренса, экспозиции препаратов
Сопутствующая терапия	Ингибиторы/индукторы CYP (амиодарон, ингибиторы протонной помпы, рифампицин)	Изменение концентрации активных метаболитов, фенотипическая конверсия
Генетические факторы	Полиморфизмы <i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>SLCO1B1</i>	Изменение метаболизма, транспорта и чувствительности к препаратам

варианты пациента модифицируют эффективность или безопасность стандартной фармакотерапии, а также «лекарство-лекарство-ген» («ЛЛГ») (**drug-drug-gene interactions**), при которых лекарственные взаимодействия и генотип пациента взаимно потенцируют своё влияние на экспозицию и клинический ответ. Пример такого взаимодействия показан в исследовании *Сычева Д. А. и соавт.* (2023 г.), где комбинация ривароксабана с верапамилом (ингибитором *CYP3A4/P-gp*) сопровождалась более высокими концентрациями препарата и большей частотой кровотечений у пациентов пожилого возраста [17].

В работе *Litonius et al.* (2024 г.), основанной на анализе реального назначения лекарственных препаратов, показано, что значительная доля пациентов получает препараты, эффективность и безопасность которых потенциально модифицируются фармакогенетическими вариантами. При этом наиболее клинически значимые взаимодействия были связаны с широко применяемыми в кардиологической практике препаратами, включая антитромботические средства, статины и ингибиторы протонной помпы [18].

В российской когорте пациентов с высоким тромботическим риском показано, что варианты *CYP2C9* (*2/*3), *VKORC1* (–1639G>A) и *CYP4F2* (rs2108622) встречаются у заметной доли пациентов, а профиль частот в целом сопоставим с европейскими популяциями [19]. Для антиагрегантной терапии частота носительства аллелей потери функции *CYP2C19* (2/3) в разных регионах России составляла 16–27,5 %, а аллеля повышенной функции *CYP2C19**17 — 15,4–33,3 % [20].

В России практическое применение фармакогенетического тестирования с последующим подбором начальных дозировок варфарина по полученным результатам описано в исследовании *Панченко Е. П. и соавт.* (2020 г.). Данная работа представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в РФ с участием 263 пациентов, ранее не получавших варфарин и имеющих показания к длительной антикоагуляции. Пациенты были рандомизированы в две группы: фармакогенетическая группа (нагрузочная доза варфарина рассчитывалась по алгоритму Gage на основе генотипирования *CYP2C9* и *VKORC1*, с коррекцией с 5-го дня лечения согласно МНО) и стандартная группа (начальная доза варфарина 5 мг с титрацией с 3-го дня согласно МНО). Результаты фармакогенетического подхода продемонстрировали отсутствие больших кровотечений в фармакогенетической группе по сравнению с 6 случаями в стандартной группе ($p=0,031$); сокращение времени до достижения целевого МНО: 11 дней против 17 дней ($p=0,046$); снижение

частоты колебаний МНО $\geq 4,0$: 11 % против 30,9 % ($p=0,002$) [21].

Фармакогенетическое дозирование оказалось эффективным преимущественно у пациентов с повышенной чувствительностью к варфарину.

Показательно, что «накапливание» эффекта взаимодействия «ЛГ» может иметь измеримые клинические последствия у хирургических пациентов. В ретроспективном когортном исследовании Million Veteran Program ($n=10098$) показано, что наличие ≥ 2 клинически значимых событий «ЛГ» в периоперационном периоде ассоциировалось с увеличением длительности госпитализации, более высокой частотой повторных госпитализаций в течение 30 дней и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [22].

Фармакогенетика антикоагулянтной и сопутствующей терапии / Pharmacogenetics of anticoagulant and concomitant therapy

Вклад клинических и генетических факторов в вариабельность дозы варфарина. Варфарин остаётся основным пероральным антикоагулянтом для пациентов после кардиохирургических вмешательств, включая пациентов после протезирования клапанов сердца механическими протезами [3, 4, 22, 23]. Однако его применение осложняется узким терапевтическим окном и значительной межиндивидуальной вариабельностью доз [23, 24].

Фармакогенетика варфарина является одной из наиболее изученных моделей персонализированной терапии. Генетические факторы в совокупности объясняют до 50–60 % межиндивидуальной вариабельности потребности в дозе. Наибольший вклад вносят полиморфизмы *VKORC1* (≈ 25 –30 %) и *CYP2C9* (≈ 10 –15 %). У пациентов после клапанных кардиохирургических вмешательств добавление генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* увеличивает точность прогнозирования дозы с 32 % (только клинические факторы) до 43 % [24–29].

Фармакогенетика антитромбоцитарной терапии. Клопидогрел является пролекарством, для образования активного метаболита которого требуется *CYP2C19*-зависимая биотрансформация. Носительство аллелей потери функции *CYP2C19* (*2, *3) ассоциируется со снижением антиагрегантного эффекта и повышением риска ишемических осложнений [28]. Рекомендации CPIC (2022) предлагают учитывать фенотип *CYP2C19* при выборе ингибитора P2Y₁₂ и, при наличии показаний, рассматривать альтернативные препараты (тикагрелор, прасугрел) у промежуточных и плохих метаболитаторов [9, 10, 29].

Фармакогенетика гиплипидемической терапии: статины. Статины остаются ключевым компонентом вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и нередко продолжают в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [7, 10]. Наиболее изученный фармакогенетический фактор риска статин-ассоциированных мышечно-скелетных симптомов (CAMC) — вариант *SLCO1B1* с. 521T>C (р. Val174Ala, rs4149056), приводящий к снижению активности печёночного транспортера OATP1B1, уменьшению печёночного клиренса и повышению системной экспозиции статинов, особенно симвастатина [30].

Рекомендации CPIC (2022) по статин-ассоциированным мышечно-скелетным симптомам рекомендуют следующий подход [31]:

- **Фенотип низкой функции *SLCO1B1* (генотипы TC или CC):** пациентам не рекомендуется назначать симвастатин в дозе ≥ 20 мг/сут; предпочтительны статины с меньшей зависимостью от OATP1B1 (правастатин, розувастатин в низких дозах, флувастатин, питавастатин, аторвастатин в низких/средних дозах).
- При необходимости использования симвастатина или аторвастатина в высоких дозах у носителей вариантных аллелей требуется более

тщательный мониторинг КФК и клинических симптомов.

- Помимо *SLCO1B1*, важную роль играют полиморфизмы других генов:
- ***ABCG2* (с. 421C>A, rs2231142):** снижает активность транспортера BCRP, что приводит к увеличению экспозиции розувастатина (до 100 % у гомозигот) и повышает риск миопатии. CPIC рекомендует снижение начальной дозы розувастатина у носителей этого варианта [31].
- ***CYP2C9*:** влияет на метаболизм флувастатина и питавастатина. Варианты потери функции *CYP2C9* (*2, *3) снижают клиренс этих статинов, что также может требовать коррекции дозы.

В кардиохирургии клиническая значимость таких вариантов может усиливаться сочетанием с лекарственными взаимодействиями (например, верапамил, амиодарон) и метаболическим стрессом, что требует индивидуализации выбора и дозы. В хирургической когорте Million Veteran Program сочетание «статины — *SLCO1B1*» относилось к числу наиболее частых взаимодействий «ЛГ» [22].

Для наглядного обобщения информации о клинически значимых фармакогенетических маркерах в кардиохирургии ниже представлена табл. 2.

Таблица 2. Клинически значимые фармакогенетические маркеры в кардиохирургии
Table 2. Clinically significant pharmacogenetic markers in cardiac surgery

Ген	Препарат	Влияние на фармакокинетику/фармакодинамику	Клинический исход	Рекомендация (CPIC/DPWG)
<i>VKORC1</i>	Варфарин	снижение активности фермента (мишени)	↑ чувствительность к варфарину, ↓ потребность в дозе	снижение начальной и поддерживающей дозы
<i>CYP2C9</i>	Варфарин	↓ метаболизм S-варфарина	↑ экспозиция, ↑ риск кровотечений	снижение начальной и поддерживающей дозы
<i>CYP4F2</i>	Варфарин	нарушение метаболизма витамина К	↑ потребность в дозе (незначительно)	учёт в комбинированных алгоритмах
<i>CYP2C19</i>	Клопидогрел	↓ образования активного метаболита	↑ риск ишемических событий (стеноз стента, инфаркт)	использование альтернативных препаратов (тикагрелор, прасугрел) у PM/IM
<i>SLCO1B1</i>	Симвастатин, аторвастатин	↓ печёночного захвата	↑ системная экспозиция, ↑ риск миопатии/рабдомиолиза	избегать высоких доз симвастатина; предпочтение правастатину, розувастатину (с коррекцией по <i>ABCG2</i>)
<i>ABCG2</i>	Розувастатин	↓ эффлюкса в кишечнике и печени	↑ системная экспозиция, ↑ риск миопатии	снижение начальной дозы розувастатина
<i>CYP2C9</i>	Флувастатин, питавастатин	↓ метаболизма	↑ экспозиция, ↑ риск миопатии	рассмотреть снижение дозы или выбор альтернативного статина

Примечания: PM — медленные метаболизаторы, IM — промежуточные метаболизаторы.

Notes: PM — slow metabolizers, IM — intermediate metabolizers.

Ограничения существующих подходов / Limitations of existing approaches

Научно-клинические ограничения доказательной базы. Несмотря на убедительное фармакогенетическое обоснование, результаты клинических исследований остаются неоднородными. Метаанализы демонстрируют вариабельность эффекта фармакогенетически ориентированных алгоритмов в отношении времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) и частоты осложнений [32, 33]. Генотип-ориентированные стратегии преимущественно улучшают ранние показатели качества антикоагуляции (скорость достижения МНО, TTR), тогда как их влияние на «жесткие» клинические исходы (кровотечения, тромбоэмболии) остаётся менее устойчивым и зависит от дизайна исследований и интенсивности мониторинга [33–41].

Сходные ограничения наблюдаются и для других классов препаратов. Для клопидогрела влияние генотип-ориентированной стратегии на клинические исходы остаётся неоднозначным [28, 29], а для статинов клиническая эффективность рутинного фармакогенетического тестирования в отношении снижения частоты САМС продолжает обсуждаться [30–32]. В настоящее время в российской популяции отсутствуют проспективные рандомизированные исследования эффективности коррекции стартового дозирования антитромботических препаратов (клопидогрел), статинов, что особенно подчёркивает актуальность вопроса пополнения статистических данных собственными результатами и интеграции фармакогенетически-ориентированного дозирования в клинической практике [17, 20, 21, 41].

Популяционные ограничения. Эффективность фармакогенетических алгоритмов существенно варьирует в зависимости от этнической структуры исследуемых популяций. Большинство валидированных алгоритмов разработано преимущественно на европеоидных и азиатских выборках, что ограничивает их переносимость на другие популяции. У пациентов африканского происхождения клинически значимыми являются дополнительные варианты (например, *CYP2C9* *5, *6, *8, *11), не всегда учитываемые в стандартных алгоритмах [37]. Универсальное применение существующих алгоритмов без учёта популяционных особенностей может снижать точность прогнозирования дозы [26].

Барьеры внедрения. Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику сталкивается с рядом барьеров. Как подробно описано в работах [38, 39], они включают:

1. **Организационные:** доступность и скорость тестирования, интеграция данных в электронные

медицинские системы, отсутствие тестирования в клинических рекомендациях и стандартах.

2. **Финансовые:** высокая стоимость тестирования, неопределённость фармакоэкономической эффективности, зависимость выводов от локальной структуры затрат.

3. **Образовательные/поведенческие:** недостаточная информированность врачей, отсутствие понятных алгоритмов принятия решений, неготовность использовать фармакогенетическую информацию в рутинной практике.

В российском опросе врачей продемонстрировано в целом положительное отношение к тестированию при одновременно низком уровне его реального применения именно вследствие этих барьеров [40]. В связи с этим представляется обоснованным проведение дополнительных исследований, направленных на разработку и внедрение практико-ориентированных алгоритмов в отечественных реалиях.

Необходимость комплексного фармакогенетического алгоритма в кардиохирургии / The need for a comprehensive pharmacogenetic algorithm in cardiac surgery

Кардиохирургические пациенты характеризуются высокой лекарственной нагрузкой и быстрыми изменениями клинического состояния, поэтому фокус только на одном гене или одном препарате может быть недостаточен [1–13]. Данные крупной хирургической когорты показывают, что наличие ≥ 2 взаимодействий «ЛГ» ассоциируется с более неблагоприятными послеоперационными исходами [22], что подтверждает клиническую значимость мультилокусного фармакогенетического риска.

В связи с вышеизложенным представляется перспективной разработка и оценка комплексного фармакогенетического алгоритма для пациентов кардиохирургического профиля. В отличие от существующих подходов, ориентированных на отдельные препараты, предлагаемый алгоритм будет включать:

1. **Мультилокусное генотипирование** по панели генов, охватывающей наиболее клинически значимые маркеры: *CYP2C9* (для варфарина и некоторых статинов), *VKORC1*, *CYP4F2* (для варфарина), *CYP2C19* (для клопидогрела), *SLCO1B1*, *ABCG2*.

2. **Интегральную оценку клинических факторов:** возраст, индекс массы тела, функцию печени и почек, сопутствующую терапию (с акцентом на потенциальные взаимодействия «ЛЛГ»), пищевой статус (витамин К).

3. **Стандартизированный алгоритм принятия решений для врача,** включающий рекомен-

дации по выбору препарата, его начальной и поддерживающей дозе, а также тактике мониторинга эффективности и безопасности.

Такой мультипараметрический подход позволит не только повысить точность дозирования и снизить риск лекарственно-обусловленных осложнений, но и создать основу для персонализации фармакотерапии в целом, что наиболее соответствует профилю кардиохирургического пациента как группы высокого фармакологического риска.

Ограничения обзора / Review limitations

Следует отметить, что представленный нарративный обзор имеет ряд методологических ограничений. Во-первых, поиск литературы не являлся систематическим, что могло привести к преимущественному включению исследований, подтверждающих позицию авторов, и к неполному охвату противоречивых данных. Во-вторых, анализировались преимущественно англоязычные и русскоязычные публикации, что создаёт потенциальный языковой уклон и ограничивает экстраполяцию выводов на исследования, опубликованные на других языках. В-третьих, в работе не проводилась формальная оценка качества включённых исследований с использованием стандартизированных шкал (например, GRADE, Newcastle-Ottawa), что характерно для нарративных обзоров, но снижает надёжность

представленных выводов. Кроме того, отсутствие заранее зарегистрированного протокола поиска не позволяет полностью воспроизвести стратегию отбора источников, что также присуще обзорным работам данного типа. Указанные ограничения следует учитывать при интерпретации результатов.

Заключение / Conclusion

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что фармакогенетический подход способен повышать точность назначения варфарина и оптимизировать антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию. Вместе с тем сохраняющаяся вариабельность результатов клинических исследований и зависимость эффекта от условий мониторинга и сопутствующей терапии требуют адаптации фармакогенетических стратегий к конкретной клинической среде. Для кардиохирургических пациентов наиболее обоснована стратегия комплексной оценки клинических и генетических факторов, направленная на снижение риска лекарственно-обусловленных осложнений в периоперационном периоде. В настоящее время существует потребность в проведении большего числа исследований, связанных с практическим внедрением и применением фармакогенетических алгоритмов, по результатам которых можно будет оценить эффективность данной стратегии у кардиохирургических пациентов и персонализировать фармакотерапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селиванова Любовь Викторовна — зав. централизованным отделением клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог НКЦ №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: lubovlehit711@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2121-588X

РИНЦ SPIN-код: 3941-0867

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Lyubov V. Selivanova — Head of the Centralized Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author

e-mail: lubovlehit711@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2121-588X

RSCI SPIN-code: 3941-0867

Лукина Мария Владимировна — к. м. н., врач-клинический фармаколог ГКБ №1 имени Н. И. Пирогова; с. н. с. централизованного отделения клинической фармакологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: LukinaMV1@zdrav.mos.ru
ORCID ID: 0000-0003-0032-2651
РИНЦ SPIN-код: 4570-6074

Юдин Владислав Сергеевич — ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: doctor.judin.vlad@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0009-1377-0948

Петренко Дарья Андреевна — врач-клинический фармаколог НКЦ №1, младший научный сотрудник централизованного отделения клинической фармакологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-5849-5585
РИНЦ SPIN-код: 4382-1502

Вилижинская Кристина Александровна — врач-кардиолог, м. н. с. НКЦ №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: kvilzhinskaya@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0007-8680-7399
РИНЦ SPIN-код: 9913-7687

Гилевская Юлия Сергеевна — ординатор сердечно-сосудистой хирургии НКЦ №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: gilevskaya.yus@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-8464-4916
РИНЦ SPIN-код: 3619-9519

Попов Сергей Олегович — к. м. н., главный врач НКЦ №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: nrscs@med.ru
ORCID ID: 0000-0002-4488-1597
РИНЦ SPIN-код: 5897-6583

Maria V. Lukina — Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; Senior Researcher, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: LukinaMV1@zdrav.mos.ru
ORCID ID: 0000-0003-0032-2651
RSCI SPIN-code: 4570-6074

Vladislav S. Yudin — Resident, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: doctor.judin.vlad@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0009-1377-0948

Daria A. Petrenko — Clinical Pharmacologist, Scientific Clinical Center No. 1, Junior Researcher, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-5849-5585
RSCI SPIN-code: 4382-1502

Kristina A. Vilzhinskaya — Cardiologist, Junior Researcher, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: kvilzhinskaya@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0007-8680-7399
RSCI SPIN-code: 9913-7687

Yulia S. Gilevskaya — Resident in Cardiovascular Surgery, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: gilevskaya.yus@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-8464-4916
RSCI SPIN-code: 3619-9519

Sergey O. Popov — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: nrscs@med.ru
ORCID ID: 0000-0002-4488-1597
RSCI SPIN-code: 5897-6583

Сычев Иван Витальевич — научный сотрудник Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: sychev_iv@bk.ru

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

Рожков Денис Евгеньевич — к. м. н., врач-кардиолог, зам. главного врача по медицинской части НКЦ №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: rozhkov-17@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-8013-1101

РИНЦ SPIN-код: 5603-3042

Мирзаев Карин Бадавинович — д. м. н., доцент, зам. руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: karin05doc@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

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 «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Ivan V. Sychev — researcher 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, Moscow, Russian Federation

e-mail: sychev_iv@bk.ru

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

Denis E. Rozhkov — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Scientific Clinical Center No. 1, B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

e-mail: rozhkov-17@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-8013-1101

RSCI SPIN-code: 5603-3042

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: 0000-0002-9307-4994

RSCI SPIN-code: 8308-7599

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific supervisor 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: 0000-0002-4496-3680

RSCI SPIN-code: 4525-7556

Литература / References

1. Yip VL, Pirmohamed M. Expanding role of pharmacogenomics in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(3):151-162. doi:10.1007/s40256-013-0024-5.
2. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации общероссийской общественной

- организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;3:7–26. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-7-26 [Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Afonchikov V.S., et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the national “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*. 2021;3:7–26 (In Russ.)].
3. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Синьков С.В., и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих антикоагулянты и антиагреганты. Методические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Некоммерческой корпоративной организации «Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии». Пересмотр 2025 года. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2025;2:11-46. Doi: 10.21320/1818-474X-2025-2-11-46 [Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Sinkov S.V., et al. Perioperative management of patients receiving anticoagulants and antiplatelet agents. Clinical practice recommendations of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” and the non-profit corporate organization “National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasis and Hemorheology”. Revision 2025. *Annals of Critical Care*. 2025;2:11-46.].
 4. Голухова Е. З., Голицын С. П., Михайлов Е. Н., Ревিশвили А. Ш., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(11):6668. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6668. EDN: MGXGON [Golukhova E. Z., Golitsyn S. P., Mikhailov E. N., Revishvili A. Sh., et al. Clinical practice guidelines for Atrial fibrillation and flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11):6668. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6668. (In Russ.)].
 5. Клинические рекомендации. Аневризмы грудной и торакоабдоминальной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2025;18(4):493-567. doi: 10.17116/kardio202518041493 [Clinical guidelines. Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2025;18(4):493-567. (In Russ.)].
 6. Светликов А.В., Сухоручкин В.А., Иртыга О.Б., Абугов С.А., и др. Аневризмы брюшной аорты (рекомендации российских экспертов). *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2024;30(3): 61-120. DOI: 10.33029/1027-6661-2024-30-3-61-120 [Svetlikov A.V., Sukhoruchkin V.A., Irtyuga O.B., Abugov S.A., et al. Abdominal aortic aneurysms (Russian experts’ guidelines). *Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A.V. Pokrovsky*. 2024;30(3): 61-120. (In Russ.)].
 7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. 2024 Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9): 6110. Doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110. EDN: HHJJUT [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.)].
 8. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52 [Bockeria L.A., Zatevakhin I.I., Kiriienko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTCs). *Flebologiya / Journal of Venous Disorders*. 2015;9(4-2):1-52 (in Russ.)].
 9. Петриков А.С., Вавилова Т.В., Варданян А.В. и др. Первичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами у хирургических пациентов – 2024: резолюция Совета экспертов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024;17(2):251-278. Doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.250. [Petrikov A.S., Vavilova T.V., Vardanyan A.V., et al. Primary prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparins in surgical patients – 2024: Council of Experts resolution. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology*. 2024;17(2):251-278 (In Russ.)].
 10. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7-40. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7-40 (In Russ.)].

11. Beukers A, Breel J, van den Brom C, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Analgesic and Anesthetic Drugs in Patients During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2026;142(1): 5-14. doi:10.1213/ANE.0000000000007564.
12. Kayani M, Sangeetha GK, Sarangi S, et al. Pharmacogenomics and its Role in Cardiovascular Diseases: A Narrative Literature Review. *Curr Cardiol Rev*. 2025;21(4):e1573403X334668. doi: 10.2174/011573403X334668241227074314.
13. Gatti M, Pea F. The Cytokine Release Syndrome and/or the Proinflammatory Cytokines as Underlying Mechanisms of Downregulation of Drug Metabolism and Drug Transport: A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics of Victim Drugs of this Drug-Disease Interaction Under Different Clinical Conditions. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(11):1519-1544. doi:10.1007/s40262-022-01173-8.
14. Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(1):9-20. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.067.
15. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-532. doi:10.1016/S0140-6736(19)31276-0.
16. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):222-240. doi:10.1111/bcp.12441.
17. Sychev DA, Mirzaev KB, Cherniaeva MS, et al. Features of drug-drug interactions rivaroxaban and calcium channel blockers depending on the ABCB1 genotype (rs1045642 and rs4148738) in patients 80 years of age and older with non-valvular atrial fibrillation. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(6):51-80. Doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.6 [Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Черняева М.С., и др. Особенности межлекарственного взаимодействия ривароксабана и блокаторов кальциевых каналов в зависимости от генотипа ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(6):51-80. (In Russ.)].
18. Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, et al. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(1):278-288. doi: 10.1002/cpt.3458.
19. Ivashchenko D., Rusin I., Sychev D., Grachev A. The frequency of *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* polymorphisms in Russian patients with high thrombotic risk. *Medicina (Kaunas)*. 2013; 49(12):517-521. doi:10.3390/medicina49120081.
20. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:107-114. Published 2017 Apr 12. doi:10.2147/PGPM.S126305.
21. Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, et al. *CYP2C9* and *VKORC1* genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *Pharmacogenomics J*. 2020; 20(5):687-694. doi:10.1038/s41397-020-0157-2.
22. Tuteja S, O'Brien WJ, Ferraro JP, et al. Drug-Gene Interactions and Outcomes in Surgical Patients. *JAMA Surgery*. 2025;160(7):804-813. doi:10.1001/jamasurg.2025.1503.
23. Wang M, Lang X, Cui S, et al. Clinical application of pharmacogenetic-based warfarin-dosing algorithm in patients of Han nationality after rheumatic valve replacement: a randomized and controlled trial. *Int J Med Sci*. 2012;9(6):472-479. doi:10.7150/ijms.4637.
24. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*. 2012;125(16):1997-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070920.
25. Padmanabhan S, du Toit C, Dominiczak AF. Cardiovascular precision medicine - A pharmacogenomic perspective. *Camb Prism Precis Med*. 2023;1:e28. Published 2023 Jun 29. doi:10.1017/pcm.2023.17
26. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404. doi:10.1002/cpt.668.
27. Tatarūnas V, Lesauskaite V, Veikutiene A, et al. The combined effects of clinical factors and *CYP2C9* and *VKORC1* gene polymorphisms on initiating warfarin treatment in patients after cardiac valve surgery. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(5):628-635.
28. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-362. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
29. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959-967. doi:10.1002/cpt.2526.
30. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi:10.1056/NEJMoa0801936.
31. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation

- Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021. doi:10.1002/cpt.2557.
32. Goulding R, Dawes D, Price M, et al. Genotype-guided drug prescribing: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):868-877. doi:10.1111/bcp.12475.
 33. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1330-1338. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2368.
 34. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. A network meta-analysis of *CYP2C9*, *CYP2C9* with *VKORC1* and *CYP2C9* with *VKORC1* and *CYP4F2* genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(3):640-648. doi:10.1111/jcpt.13334.
 35. Anand A, Hegde NC, Chhabra P, et al. Pharmacogenetic guided versus standard warfarin dosing for routine clinical care with its pharmacoeconomic impact: a randomized controlled clinical trial. *Ann Hematol.* 2024;103(6):2133-2144. doi:10.1007/s00277-024-05757-1.
 36. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(8):761-771. doi:10.1001/jama.2020.12443.
 37. Drozda K, Wong S, Patel SR, et al. Poor warfarin dose prediction with pharmacogenetic algorithms that exclude genotypes important for African Americans. *Pharmacogenet Genomics.* 2015; 25(2):73-81. doi:10.1097/FPC.000000000000108.
 38. Fahmi AM, Elewa H, El Jilany I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(3):599-607. doi:10.1007/s11096-022-01386-8.
 39. Wu A, Raack EJ, Ross CJD, Carleton BC. Implementation and Evaluation Strategies for Pharmacogenetic Testing in Hospital Settings: A Scoping Review. *Ther Drug Monit.* 2025;47(2):211-247. doi:10.1097/FTD.0000000000001243.
 40. Sychev D, Fedina L, Poptsova M, et al. A survey of physician opinions in Russia in the field of pharmacogenetics of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics.* 2022;23(15):847-856. doi:10.2217/pgs-2022-0048.
 41. Комаров А. Л., Шахматова О. О., Илющенко Т. А., и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор. Ру.* 2012;6:12-20 [Komarov A. L., Shakhmatova O. O., Ilyushchenko T. A., et al. Assessing risk of cardiovascular events in clopidogrel-treated patients with stable CHD: Platelet function or genetic testing? *Doctor.ru.* 2012;6:12-20. (In Russ.)].
 42. Комаров А. Л., Панченко Е. П., Донников А. Е., и др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2011;2:8-18. [Komarov A.L., Panchenko E.P., Donnikov A.E., et al. Factors determining clinical efficacy of clopidogrel and prognosis in patients with stable form of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2011;2: 8-18 (In Russ.)].