



Фармакогенетические аспекты межлекарственных взаимодействий у пациентов с инсультом (на примере гена *CYP2C9*)

Воробьева Н. А., Шарапова С. А., Воронцова А. С., Харьков О. А.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Безопасность фармакотерапии инсульта на фоне полипрагмазии приобретает первостепенное значение в современной клинической практике. Значительный вклад в лекарственную безопасность межлекарственных взаимодействий вносят генетические полиморфизмы генов цитохрома P450, в том числе ген *CYP2C9*. Аллелями со сниженной функцией являются *CYP2C9**2 (R144C, rs1799853) и *CYP2C9**3 (I359L, rs1057910).

Цель. Анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *CYP2C9* (rs1057910, rs1799853) у пациентов с инсультом с учётом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике г. Архангельска.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование на выборке пациентов с диагностированным инсультом, госпитализированных в неврологическое отделение регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные и повторно госпитализированные. Проведено исследование полиморфных вариантов гена *CYP2C9*: rs1057910 (Ile359Leu), rs1799853 (Arg144Cys) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch.

Результаты. В исследование включён 81 пациент в возрасте от 43 до 95 лет с диагностированным инсультом. Статистически значимые различия наблюдались по показателю уровня калия в крови 4,2 (3,865–4,615) в группе с первичной госпитализацией и 4,575 (4,31–4,845) в группе с повторной госпитализацией ($p=0,022$). В обеих группах выявлены носители низкофункциональных вариантов гена *CYP2C9*: Ile359Leu (rs1057910), Arg144Cys (rs1799853). Статистически значимых различий между аллельными вариантами гена *CYP2C9* и частотой повторных госпитализаций не выявлено ($p>0,05$). При анализе фармакотерапии в исследуемой выборке постинсультных пациентов выявлены потенциальные нежелательные межлекарственные взаимодействия клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты как фактора риска развития побочных явлений.

Выводы. Исследование, проведенное в условиях реальной клинической практики, демонстрирует важность внедрения фармакогенетического тестирования у пациентов с инсультом с позиции выявления потенциально возможных межлекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии; полипрагмазия; межлекарственное взаимодействие; нежелательные реакции; фармакогенетика; ген *CYP2C9*; цитохром P450; инсульт

Для цитирования: Воробьева Н. А., Шарапова С. А., Воронцова А. С., Харьков О. А. Фармакогенетические аспекты межлекарственных взаимодействий у пациентов с инсультом (на примере гена *CYP2C9*). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(2):106–116. <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0015>. EDN: XAJHII.

Поступила: 19.04.2026. В доработанном виде: 20.05.2026. Принята к печати: 22.07.2026. Опубликовано: 30.07.2026.

Pharmacogenetic aspects of drug interactions in stroke patients (using the *CYP2C9* gene as an example)

Nadezda A. Vorobyeva, Sofiia A. Sharapova, Aleksandra S. Vorontsova, Olga A. Kharkova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. The safety of stroke pharmacotherapy against the background of polypharmacy is of paramount importance in modern clinical practice. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 genes, including the *CYP2C9* gene, significantly contribute to drug responses and drug-drug interactions. The alleles with reduced function are *CYP2C9**2 (R144C, rs1799853) and *CYP2C9**3 (I359L, rs1057910).

Objective. Analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of the *CYP2C9* gene (*rs1057910*, *rs1799853*) in stroke patients, taking into account possible drug interactions in real clinical practice in Arkhangelsk.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted on a sample of patients diagnosed with stroke, hospitalized in the neurology department of the regional vascular center of the First City Clinical Hospital named after E. E. Voloshevich of the Arkhangelsk Region. Patients were divided into two groups: those initially hospitalized and those readmitted. Polymorphic variants of the *CYP2C9* gene were studied: *rs1057910* (Ile359Leu), *rs1799853* (Arg144Cys) by real-time polymerase chain reaction using a Bio-Rad CFX96 Touch amplifier.

Results. The study included 81 patients aged 43 to 95 years with a diagnosed stroke. Statistically significant differences were observed in the blood potassium level of 4.2 (3,865–4,615) in the group with primary hospitalization and 4,575 (4,31–4,845) in the group with repeated hospitalization ($p=0,022$). Carriers of low-functional variants of the *CYP2C9* gene were identified in both groups: Ile359Leu (*rs1057910*), Arg144Cys (*rs1799853*). Statistically significant differences between the *CYP2C9* gene allele variants and the frequency of repeated hospitalizations are not detected ($p>0,05$). The analysis of pharmacotherapy in the study sample of post-stroke patients revealed potential undesirable drug interactions between clopidogrel and acetylsalicylic acid as a risk factor for side effects.

Conclusion. The study conducted in real clinical practice demonstrates the importance of introducing pharmacogenetic testing in stroke patients from the perspective of identifying potential drug interactions.

Keywords: safety of pharmacotherapy; polypharmacy; drug interactions; adverse reactions; pharmacogenetics; *CYP2C9* gene; cytochrome P450; stroke

For citation: Vorobyeva NA, Sharapova SA, Vorontsova AS, Kharkova OA. Pharmacogenetic aspects of drug interactions in stroke patients (using the *CYP2C9* gene as an example). *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):106–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0015>. EDN: XAJHII.

Received: 19.04.2026. Revision received: 20.05.2026. Accepted: 22.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Современная медицина сталкивается с неуклонным ростом применения лекарственных средств, расширением спектра фармакологических возможностей и ростом числа пациентов, получающих многокомпонентную фармакотерапию. Принимая во внимание существующие обстоятельства, вопрос рациональности и безопасности фармакотерапии приобретает первостепенное значение [1]. Индивидуальная ответная реакция организма на принимаемые лекарственные препараты во многом обусловлена влиянием генетических факторов. Фармакодинамика и фармакокинетика каждого лекарственного средства зависит от полиморфизма определённых генов [2]. Известно, что в реакциях первой фазы биотрансформации лекарственных средств принимают участие изоферменты цитохрома P450, среди которых значительный вклад вносит *CYP2C9* [3]. Ген *CYP2C9* относится к высокополиморфным. Согласно многочисленным исследованиям, наиболее часто встречающиеся аллели *CYP2C9* представлены следующими: *CYP2C9*2* (R144C, *rs1799853*) и *CYP2C9*3* (I359L, *rs1057910*). Наличие данных аллелей приводит к снижению функции изофермента цитохрома P450 [4]. В настоящее время известно, что частоты встречаемости данных полиморфизмов в популяциях различны. Согласно данным исследований, аллель со сниженной функцией *CYP2C9*2* наиболее часто встречается в европейской (13 %) и латиноамериканской популяциях (8 %), а также среди жителей Центральной/Южной Азии (11 %) и Ближнего Востока (13 %). Аллель *CYP2C9*3* наиболее часто встречается в Центральной/Южной

Азии (11 %), Европе (7,6 %) и на Ближнем Востоке (8,3 %) [5].

Установлено, что у людей с изменённой активностью ферментов наблюдаются существенные колебания концентраций лекарственных препаратов в плазме крови [1]. Таким образом, генетический полиморфизм не только оказывает влияние на индивидуальный фармакологический ответ на конкретное лекарственное средство, но и может приводить к возникновению неблагоприятных межлекарственных взаимодействий. Среди негативных последствий взаимодействия лекарственных препаратов особенно значимыми являются развитие нежелательных реакций, снижение эффективности фармакотерапии, увеличение частоты и длительности госпитализаций, а также увеличение смертности [6].

На сегодняшний день инсульт по-прежнему остаётся одной из важнейших причин смертности, инвалидизации и длительной нетрудоспособности населения во всём мире [7]. Важную составляющую комплексного лечения постинсультных пациентов составляет фармакотерапия, отсутствие индивидуального подхода к выбору которой может привести к развитию тяжёлых осложнений [8].

Цель исследования / Objective

Анализ распределения частот аллелей и генотипов гена *CYP2C9* (*rs1057910*, *rs1799853*) у пациентов с инсультом с учётом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике Архангельска.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено одномоментное исследование на выборке пациентов с диагностированным инсультом, госпитализированных в неврологическое отделение регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». Работа выполнена на базе кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Регионального центра антитромботической терапии ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» Архангельска. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (протокол заседания № 10/12–25 от 24.12.2025).

В исследование включён 81 пациент. Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов, госпитализированные в неврологическое отделение регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»; возраст пациентов более 18 лет; диагноз инсульт (МКБ-10: I60.2, I63.3, I61.4, I63.8, I63.9, I63.4, I61.0, I60.1, I63.5); добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отсутствие клинического диагноза инсульт (МКБ-10: I60.2, I63.3, I61.4, I63.8, I63.9, I63.4, I61.0, I60.1, I63.5); отсутствие добровольного информированного письменного согласия на участие в исследовании; возраст младше 18 лет.

Критерии исключения: отказ от участия на любой стадии исследования.

Факт приёма лекарственных средств устанавливался на основании данных электронной истории болезни. Оценка межлекарственных взаимодействий осуществлялась с использованием доступной платформы <https://mediquilab.com>. В соответствии с клиническими рекомендациями проводились лабораторные исследования: клинический анализ крови (гематологический анализатор Mindray BC5380, биохимический анализ крови (биохимический анализатор ILab Taurus), коагулограмма (коагулометр автоматический Sysmex CS2000i).

Всем участникам исследования был проведён молекулярно-генетический анализ с целью определения частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *CYP2C9* с последующим анализом возможных межлекарственных взаимодействий. Выделение ДНК осуществляли из венозной крови, собранной в пробирки Acti-Fine с этилендиаминтетрауксусной кислотой, с использованием наборов реагентов «РеалБест-Генетика ДНК-экспресс». Генотипирование однонуклеотидных полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* проведено методом

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch с использованием наборов реагентов «SNP-скрин» (ООО «Синтол», РФ) на базе централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». Проведено исследование полиморфных вариантов гена *CYP2C9*: rs1057910 (Ile359Leu), rs1799853 (Arg144Cys). Лаборатория, в которой проводилось исследование, участвует во внешней оценке контроля качества. Проверку соответствия частот аллелей в изучаемых группах закону Харди-Вайнберга осуществляли с использованием доступного онлайн калькулятора <https://converterok.com/calculator/hardy-weinberg-calculator/>.

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием пакета STATA версия 14. Для описания качественных данных использовались абсолютные числа, проценты. Оценку нормальности распределения количественных данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Считали, что распределение данных отличается от нормального при значении статистического уровня значимости (p) менее 0,05. Данные, распределение которых отличалось от нормального распределения, представленные в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me (Q1-Q3)). Сравнение категориальных переменных выполняли с применением критерия χ^2 (критерий согласия Пирсона). Сравнение средних величин осуществляли при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости (p) менее 0,05.

Первичные генетические данные не передавались и не будут передаваться за пределы РФ в соответствии с законом № 86-ФЗ.

Результаты / Results

В исследование включён 81 пациент в возрасте от 43 до 95 лет с диагностированным инсультом, из них 40 женщин (49,38 %) и 41 мужчина (50,62 %). Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные по поводу инсульта и пациенты с повторной госпитализацией с рецидивом инсульта. Группу пациентов с первичной госпитализацией (возраст (Me=70 (65–80))) составили 29 мужчин (44,62 %) и 36 женщин (55,38 %). Группа пациентов с рецидивом инсульта (возраст (Me=73 (63–83))) была представлена 12 мужчинами (75 %) и 4 женщинами (25 %).

Основные клинические и лабораторные показатели приведены в табл. 1 и 2. Группы статистически не различались по сопутствующей патологии и имеющимся факторам риска (табл. 1). В ходе анализа лабораторных показателей крови не было обнаружено статистически значимых различий,

за исключением уровня калия ($p=0,022$) (табл. 2). В группе пациентов с первичной госпитализацией показатель уровня калия в крови составил 4,2

(3,865–4,615), в то время как у в группе пациентов с повторной госпитализацией его уровень был 4,575 (4,31–4,845).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатели	Пациенты		χ^2 , p
	Без повторной госпитализации (n=65)	С повторной госпитализацией (n=16)	
Тромбоэмболия лёгочной артерии высокого риска, n (%)	13 (20 %)	4 (25 %)	$\chi^2=0,1936$ $p=0,660$
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (98,46 %)	16 (100 %)	$\chi^2=0,2492$ $p=0,618$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	41 (63,08 %)	11 (68,75 %)	$\chi^2=0,1798$ $p=0,672$
Сахарный диабет, n (%)	20 (30,77 %)	4 (25 %)	$\chi^2=0,2050$ $p=0,651$
Нарушения сердечного ритма, n (%)	29 (44,62 %)	5 (31,25 %)	$\chi^2=0,9417$ $p=0,332$
Атеросклероз, n (%)	58 (89,23 %)	16 (100 %)	$\chi^2=1,8861$ $p=0,170$
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (16,92 %)	2 (12,5 %)	$\chi^2=0,1864$ $p=0,666$
Ожирение, n (%)	2 (3,08 %)	1 (6,25 %)	$\chi^2=0,3625$ $p=0,547$
Курение, n (%)	8 (12,31 %)	1 (6,25 %)	$\chi^2=0,4770$ $p=0,490$
Злоупотребление алкоголем, n (%)	4 (6,15 %)	2 (12,5 %)	$\chi^2=0,7539$ $p=0,385$

Таблица 2. Анализ клинических и лабораторных показателей
Table 2. Analysis of clinical and laboratory parameters

Показатели	Пациенты		z, p
	Без повторной госпитализации (n=65)	С повторной госпитализацией (n=16)	
Систолическое артериальное давление (Me (Q1-Q3)), мм рт. ст.	140 (140–170)	155 (140–160)	$z = -0,711$ $p=0,477$
Диастолическое артериальное давление (Me (Q1-Q3)), мм рт. ст.	90 (80–90)	90 (90–90)	$z = -1,382$ $p=0,167$
Частота сердечных сокращений (Me (Q1-Q3)), уд/мин	80 (73–80)	80 (75,5–80)	$z = -0,061$ $p=0,951$
Гемоглобин (Me (Q1-Q3)), г/л	135,5 (122–145)	133,5 (113,5–149,5)	$z = 0,168$ $p=0,866$
Тромбоциты (Me (Q1-Q3)), $10 \times 9 / \text{л}$	201,5 (170,5–249)	204 (160–246,5)	$z = -0,247$ $p=0,805$
Протромбиновое время (Me (Q1-Q3)), с	10,8 (10–11,4)	10,75 (10,25–11,3)	$z = 0,038$ $p=0,970$
МНО (Me (Q1-Q3))	1,02 (0,98–1,12)	1,025 (0,99–1,14)	$z = -0,214$ $p=0,831$
АЧТВ (Me (Q1-Q3)), с	33,2 (28,2–36,4)	33,95 (29,1–35,95)	$z = -0,329$ $p=0,742$

Показатели	Пациенты		z, p
	Без повторной госпитализации (n=65)	С повторной госпитализацией (n=16)	
Фибриноген (Me (Q1-Q3)), г/л	3,25 (2,65–4,02)	3,165 (2,715–4,05)	z = – 0,019 p=0,985
Креатинин (Me (Q1-Q3)), мкмоль/л	91 (79,5–109,5)	107 (89,5–114)	z = – 1,865 p=0,062
Мочевина (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	6,665 (5,35–8,515)	7,205 (5,595–9,29)	z = – 0,752 p=0,452
АЛТ (Me (Q1-Q3)), Ед/л	17 (13–28)	17 (14–25)	z = – 0,061 p=0,9513
АСТ (Me (Q1-Q3)), Ед/л	26 (22–30)	25 (21–36,5)	z = 0,061 p=0,951
Общий билирубин (Me (Q1-Q3)), мкмоль/л	13 (8,7–19,9)	12,5 (8,95–17,65)	z = 0,402 p=0,688
Холестерин (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	5,32 (4,18–6,36)	5,585 (4,335–6,885)	z = – 0,685 p=0,493
Триглицериды (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,44 (0,91–2,1)	1,47 (0,87–1,64)	z = 0,767 p=0,443
ЛПНП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	3,41 (2,42–4,41)	3,415 (2,365–4,68)	z = 0,167 p=0,868
ЛПВП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,18 (1,03–1,43)	1,25 (1,07–1,53)	z = –0,757 p=0,449
Натрий (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	140,35 (137,55–142,5)	140,6 (139,75–141,9)	z = – 0,301 p=0,764
Калий (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	4,2 (3,865–4,615)	4,575 (4,31–4,845)	z = – 2,298 p=0,022

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Notes: Me – median; Q1 – first quartile; Q3 – third quartile; INR – international normalized ratio; APTT – activated partial thromboplastin time; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; LDL – low density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein.

В рамках данного исследования проанализировано распределение генотипов в позициях Ile359Leu (rs1057910), Arg144Cys (rs1799853) гена *CYP2C9* в выборках пациентов, госпитализированных впервые и повторно. Распределение генотипов по полиморфному локусу Ile359Leu (rs1057910) гена *CYP2C9* в группе пациентов с первичной госпитализацией и в группе пациентов с повторной госпитализацией соответствует закону Харди-Вайнберга (при $p=0,05$ $\chi^2=2,6214$ и $\chi^2=0,1712$ соответственно). Распределение генотипов по полиморфному локусу Arg144Cys (rs1799853) гена *CYP2C9* в группе пациентов с первичной госпитализацией и среди пациентов с повторной госпитализацией соответствует закону Харди-Вайнберга (при $p=0,05$ $\chi^2=0,6722$ и $\chi^2=0,3265$ соответственно).

Как анализ полиморфного локуса *CYP2C9* Ile359Leu (rs1057910), так и анализ полиморфного локуса *CYP2C9* Arg144Cys (rs1799853) показали, что большинство пациентов обеих групп имели

гомозиготный вариант по аллелю с нормальным функционированием. Носители низкофункциональных вариантов Ile359Leu (rs1057910), Arg144Cys (rs1799853) *CYP2C9*, относящиеся к медленным метаболитам, были обнаружены в обеих группах. Важно отметить, что гомозиготный вариант по мутантному аллелю Ile359Leu (rs1057910) был выявлен только в группе пациентов с первичной госпитализацией, а гомозиготный вариант по мутантному аллелю Arg144Cys *CYP2C9* (rs1799853) не был обнаружен среди участников обеих групп. При анализе частот встречаемости низкофункциональных аллелей изучаемых однонуклеотидных замен в гене *CYP2C9* не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$) (табл. 3).

В ходе исследования нами проанализированы сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, являющего субстратом *CYP2C9*, с другими лекарственными средствами, которые

потенциально могут оказывать влияние на проводимую фармакотерапию за счёт развития межлекарственных взаимодействий. Наиболее распространёнными комбинациями явились следующие: клопидогрел с аторвастатином (32,10 %),

клопидогрел с омепразолом (32,10 %), ацетилсалициловая кислота с омепразолом (81,48 %), ацетилсалициловая кислота с бисопрололом (59,26 %), ацетилсалициловая кислота с периндоприлом (48,15 %) (табл. 4).

Таблица 3. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма CYP2C9 у пациентов, госпитализированных впервые и госпитализированных повторно
Table 3. Comparative analysis of the frequencies of CYP2C9 polymorphism genotypes in patients hospitalized for the first time and hospitalized again

Генотип / аллель	Частота встречаемости		χ^2 , p
	Среди пациентов, госпитализированных впервые (n=65)	Среди пациентов, госпитализированных повторно (n=16)	
Ile359Leu CYP2C9 (rs1057910)			
A/A	89,23 % (n=58)	81,25 % (n=13)	$\chi^2=1,3866$ p=0,500
A/C	9,23 % (n=6)	18,75 % (n=3)	
C/C	1,54 % (n=1)	0 % (n=0)	
A	93,85 % (n=122)	90,625 % (n=29)	
C	6,15 % (n=6)	9,375 % (n=3)	
Arg144Cys CYP2C9 (rs1799853)			
C/C	81,54 % (n=53)	75 % (n=12)	$\chi^2=0,3463$ p=0,556
C/T	18,46 % (n=12)	25 % (n=4)	
T/T	0 % (n=0)	0 % (n=0)	
C	90,77 % (n=118)	87,50 % (n=28)	
T	9,23 % (n=12)	12,50 % (n=4)	

Таблица 4. Фармакотерапия с учётом возможных межлекарственных взаимодействий у госпитализированных пациентов с инсультом
Table 4. Pharmacotherapy considering possible drug-drug interactions in hospitalized patients with stroke

Комбинация препаратов	Без повторной госпитализации (n=65)	С повторной госпитализацией (n=16)	χ^2 , p
Клопидогрел + Аторвастатин (n=26)	21 (32,31 %)	5 (31,25 %)	$\chi^2=0,0066$ p=0,935
Клопидогрел + Омепразол (n=26)	21 (32,31 %)	5 (31,25 %)	$\chi^2=0,0066$ p=0,935
Ацетилсалициловая кислота + Омепразол (n=66)	52 (80 %)	14 (87,5 %)	$\chi^2=0,4786$ p=0,489
Ацетилсалициловая кислота + Бисопролол (n=48)	39 (60,0 %)	9 (56,25 %)	$\chi^2=0,0748$ p=0,784
Ацетилсалициловая кислота + Периндоприл (n=39)	29 (44,62 %)	10 (62,50 %)	$\chi^2=1,6450$ p=0,200
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел (n=24)	19 (29,23 %)	5 (31,25 %)	$\chi^2=0,0251$ p=0,874
Ацетилсалициловая кислота + Спиронолактон (n=15)	13 (20,0 %)	2 (12,50 %)	$\chi^2=0,4786$ p=0,489
Ацетилсалициловая кислота + Амлодипин (n=20)	16 (24,62 %)	4 (25,0 %)	$\chi^2=0,0010$ p=0,975

Таблица 5. Взаимосвязь генотипов гена *CYP2C9* с частотой повторных госпитализаций на фоне фармакотерапии инсульта
Table 5. Relationship of *CYP2C9* gene genotypes with the frequency of repeated hospitalizations during stroke pharmacotherapy

Комбинация лекарственных средств	Первичная госпитализация			Повторная госпитализация			χ², p
	Ile359Leu CYP2C9 (rs1057910)						
	A/A	A/C	C/C	A/A	A/C	C/C	
Клопидогрел + Аторвастатин (n=26)	18	3	0	4	1	0	χ²=0,1013 p=0,750
Клопидогрел + Омепразол (n=26)	18	3	0	4	1	0	χ²=0,1013 p=0,750
Ацетилсалициловая кислота + Омепразол (n=66)	45	6	1	11	3	0	χ²=1,1430 p=0,565
Ацетилсалициловая кислота + Бисопролол (n=48)	34	4	1	8	1	0	χ²=0,2383 p=0,888
Ацетилсалициловая кислота + Периндоприл (n=39)	24	5	0	8	2	0	χ²=0,0384 p=0,845
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел (n=24)	16	3	0	4	1	0	χ²=0,0505 p=0,822
Ацетилсалициловая кислота + Спиринолактон (n=15)	13	0	0	1	1	0	χ²=6,9643 p=0,008
Ацетилсалициловая кислота + Амлодипин (n=20)	15	1	0	4	0	0	χ²=0,2632 p=0,608
	Arg144Cys CYP2C9 (rs1799853)						
	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	
Клопидогрел + Аторвастатин (n=26)	17	4	0	4	1	0	χ²=0,0024 p=0,961
Клопидогрел + Омепразол (n=26)	17	4	0	3	2	0	χ²=0,9987 p=0,318
Ацетилсалициловая кислота + Омепразол (n=66)	44	8	0	10	4	0	χ²=1,2894 p=0,256
Ацетилсалициловая кислота + Бисопролол (n=48)	34	5	0	7	2	0	χ²=0,5189 p=0,471
Ацетилсалициловая кислота + Периндоприл (n=39)	22	7	0	7	3	0	χ²=0,1340 p=0,714
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел (n=24)	15	4	0	3	2	0	χ²=0,7579 p=0,384
Ацетилсалициловая кислота + Спиринолактон (n=15)	12	1	0	1	1	0	χ²=2,6849 p=0,101
Ацетилсалициловая кислота + Амлодипин (n=20)	11	5	0	3	1	0	χ²=0,0595 p=0,807

Дополнительно проанализирована взаимосвязь генотипов гена *CYP2C9* с частотой повторных госпитализаций на фоне фармакотерапии инсульта. Статистически значимых различий между аллельными вариантами гена *CYP2C9* и частотой повторных госпитализаций не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 5).

Обсуждение / Discussion

Полип्राгмазия представляет собой значимый фактор риска возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, развивающихся в результате их взаимодействия [9]. Сложные схемы лечения, применяемые для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

значительно увеличивают вероятность возникновения опасных лекарственных взаимодействий [10]. При анализе фармакотерапии в исследуемой выборке постинсультных пациентов выявлены потенциальные нежелательные межлекарственные взаимодействия клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты.

Совместный приём аторвастатина и клопидогрела может привести к снижению преобразования пролекарства клопидогрела в его активную форму, что подавляет его антитромбоцитарные эффекты. Комбинированное применение клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой приводит к усилению ингибирования агрегации тромбоцитов, что повышает риск развития желудочно-кишечного кровотечения [11]. Одновременное назначение клопидогрела или ацетилсалициловой кислоты с ингибиторами протонной помпы, к которым относится омепразол, может приводить к снижению их антиагрегантного эффекта [12]. Совместный приём ацетилсалициловой кислоты с периндоприлом может привести к снижению антигипертензивного эффекта ингибитора АПФ [13]. Одновременный приём ацетилсалициловой кислоты с бисопрололом может привести к снижению гипотензивного эффекта бета-блокатора [14].

В ходе нашего исследования в изучаемой выборке пациентов мы выявили носителей низкофункциональных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, частота которых составила 19,75 и 12,34 % соответственно, что значимо превосходит данные, полученные в работе, изучавшей распространённость указанных аллелей среди корейских пациентов с инсультом, где частота носителей аллеля *CYP2C9*3* составила всего 4 %, а носители *CYP2C9*2* не были обнаружены вовсе [15]. Данные различия в полученных результатах могут быть обусловлены генетическими особенностями популяций, методами анализа или этнической принадлежностью участников.

Частоты мутантных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в нашем исследовании составили 9,9 и 6,8 % соответственно. Полученные значения сопоставимы с данными, опубликованными для русской популяции. Согласно имеющимся генетическим исследованиям, частоты аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в русской популяции достигают примерно в 11 и 5,8 % соответственно [16].

Проведённое исследование не подтвердило нашу гипотезу о том, что носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C9* (rs1057910 и rs1799853) влияет на частоту повторных госпитализаций, что возможно связано с недостаточным размером выборки.

Ограничения исследования / Study limitation

Проведённое исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов:

1. В исследование был включён 81 пациент, что ограничивает статистическую мощность анализа, особенно при оценке редких аллельных вариантов.
2. Исследуемую выборку составили пациенты одного северного региона, что ограничивает возможность экстраполяции данных на другие регионы России или этнические группы.
3. В ходе исследования не учитывались другие потенциально важные генетические факторы (например, эпигенетические влияния, полиморфизм других генов).

Для преодоления обозначенных ограничений целесообразно: увеличить размер выборки, особенно для редких генотипов; учитывать дополнительные генетические факторы, влияющие на эффективность лечения; провести многоцентровые исследования для повышения репрезентативности данных.

Заключение / Conclusion

В проведённом исследовании среди пациентов изучаемой выборки были выявлены носители низкофункциональных вариантов *Leu359* (rs1057910), *Arg144Cys* (rs1799853) *CYP2C9*. Несмотря на то что проведённое исследование не выявило статистически значимой связи между наличием низкофункциональных аллелей гена *CYP2C9* и частотой повторных госпитализаций, оно демонстрирует важность внедрения фармакогенетического тестирования у пациентов с инсультом, получающих фармакотерапию.

В заключении следует отметить, что генетические аллельные варианты гена *CYP2C9*, обуславливающие вариабельность ответа на фармакотерапию, создают дополнительные сложности в достижении необходимого уровня безопасности и эффективности проводимой фармакотерапии. Понимание различий в активности изоферментов цитохрома P450 важно для предотвращения нежелательных побочных реакций, которые могут развиваться в результате взаимодействия лекарственных средств.

Полученные данные подчёркивают необходимость проведения дальнейших популяционных фармакогенетических исследований с увеличением выборки для оценки вклада редких, но потенциально значимых полиморфизмов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в сборе данных сотрудникам Регионального Центра антитромботической терапии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Воробьева Н. А. — концепция, дизайн исследования, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Шарапова С. А. — сбор данных, проведение лабораторного исследования, подготовка первичного варианта рукописи, проведение статистической обработки данных исследования; Воронцова А. С. — проведение фармакогенетического исследования; Харькова О. А. — проведение статистической обработки данных исследования.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Надежда Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: nadejdav0@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6613-2485

РИНЦ SPIN-код: 4545-2558

Шарапова София Алексеевна — студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Российская Федерация

e-mail: sharapova.sofia3059@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-5487-6867

РИНЦ SPIN-код: 5408-9609

Воронцова Александра Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Российская Федерация

e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3643-0515

РИНЦ SPIN-код: 1495-7061

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments

The authors express their gratitude for the assistance in data collection to the staff of the Regional Center for Antithrombotic Therapy of the Arkhangelsk Region First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, the design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. Vorobyeva N. A. — research concept, design, project management, approval of the final version of the manuscript for publication; Sharapova S. A. — data collection, laboratory research, preparation of the primary version of the manuscript, statistical processing of research data; Vorontsova A. S. — conducting pharmacogenetic research; Kharkova O. A. — conducting statistical processing of research data.

Financing

This work was not supported by sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezda A. Vorobyeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: nadejdav0@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6613-2485

RSCI SPIN-code: 4545-2558

Sofia A. Sharapova — student, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

e-mail: sharapova.sofia3059@yandex.ru

ORCID ID: 0009-0007-5487-6867

RSCI SPIN-code: 5408-9609

Alexandra S. Vorontsova — Cand. Sci. (Med.), assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3643-0515

RSCI SPIN-code: 1495-7061

Харькова Ольга Александровна — к. психол. н., доцент, доцент кафедры методологии научных исследований, декан факультета клинической психологии, социальной работы и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Российская Федерация

e-mail: harkovaolga@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3130-2920

РИНЦ SPIN-код: 2167-7550

Olga A. Kharkova — Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor, Associate Professor of Research Methodology Department, Dean of the Faculty of Clinical Psychology, Social Work and Adaptive Physical Education, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

e-mail: harkovaolga@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3130-2920

РИНЦ SPIN-code: 2167-7550

Литература / References

1. Курбанова Д.И. Клиническая фармакокинетика лекарственных средств и её значение для индивидуализации терапии. *Zamonaviy tibbiyot jurnali (Журнал современной медицины)*. 2026;12(1):436-440. [Kurbanova DI. Clinical pharmacokinetics of drugs and its significance for individualization of therapy. *Zamonaviy tibbiyot jurnali (Journal of Modern Medicine)*. 2026;12(1):436-440. (In Russ.)].
2. Мусаева ДМ. Персонификация фармакотерапии – требование времени. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2022;1(1):47-49. [Musaeva DM. Personification of pharmacotherapy – the requirement of the time. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2022;1(1):47-49. (In Russ.)].
3. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(23):12808. Published 2021 Nov 26. doi:10.3390/ijms222312808.
4. Rasool GS, Al-Awadi SJ, Hussien AA, Al-Attar MM. Genetic variation of CYP2C9 gene and its correlation with cardiovascular disease risk factors. *Molecular biology reports*. 2024;51(1): 105. Published 2024 Jan 16. doi:10.1007/s11033-023-09151-4.
5. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2021;110(3):662-676. doi:10.1002/cpt.2333.
6. Богданова ВО, Голикова ОС, Кудрина ВГ, Долгушева ЮА. Межлекарственные взаимодействия в клинической практике: обзор литературы и SWOT-анализ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2024;46(3):124–130. [Bogdanova VO, Golikova OS, Kudrina VG, Dolgusheva YuA. Drug-drug interactions in clinical practice: a literature review and SWOT analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2024;46(3):124–130. (In Russ.)]. doi: 10.17116/medtech202446031124.
7. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2025; 20(2):132-144. doi:10.1177/17474930241308142.
8. Барулин А. Е., Курушина О. В., Черноволенко Е. П. Нейрореабилитация при инсульте. *Нервные болезни*. 2021;(1):72-76. [Barulin A. E., Kurushina O. V., Chernovolenko E. P. Neurorehabilitation after stroke. *Nervous diseases*. 2021;(1):72-76. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12310.
9. Bhusal T, Bista D, Shrestha RK. Study on risk factors and associated drug related problems in patients with stroke. *BMC neurology*. 2025; 25(1):117. doi:10.1186/s12883-025-04130-7.
10. Rangraz Jeddi F, Nabovati E, Peykani F, et al. Potential Drug-Drug Interactions in a Cardiac Center: Development of Simple Software for Pattern Identification. *The journal of Tehran Heart Center*. 2022;17(4):215-222. doi:10.18502/jthc.v17i4.11610.
11. Шараева АТ., Зурдинова АА., Сатыбалдиева АТ. Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):52-65. [Sharaeva AT., Zurdinova AA., Satybaldieva AT. Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients. *Good Clinical Practice*. 2024;(2):52-65. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-2-51-64.
12. Abrignani MG, Lombardo A, Braschi A, et al. Proton pump inhibitors and gastroprotection in patients treated with antithrombotic drugs: A cardiologic point of view. *World journal of cardiology*. 2023;15(8):375-394. doi:10.4330/wjc.v15.i8.375.
13. Anfinogenova ND, Stepanov VA, Chernyavsky AM, et al. Clinical Significance and Patterns of Potential Drug-Drug Interactions in Cardiovascular Patients: Focus on Low-Dose Aspirin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(15):4289. doi:10.3390/jcm13154289.
14. Ковальская ГН, Жукова ДЯ, Михалевич ЕН. Взаимодействие лекарственных средств, при-

меняемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(1):36-42. [Kovalskaya GN, Zhukova DY, Mikhalevich EN. Interaction of Drugs Used for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):36-42. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.6.

15. Cho SM, Lee KY, Choi JR, Lee KA. Development and Comparison of Warfarin Dosing Algorithms in Stroke Patients. *Yonsei medical journal*. 2016;57(3):635-640. doi: 10.3349/ymj.2016.57.3.635.
16. Шуев ГН, Сычёв ДА, Сулейманов СШ и др. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):12-18. [Shuev GN, Sychev DA, Suleymanov SSH, et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):12-18. (In Russ.)].