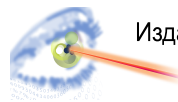




Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2025 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Сычев Д. А. — д. м. н., проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мирзаев К. Б. — д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Кантемирова Б. И. — д. м. н., проф., Астрахань, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баранова Е. Е. — к. м. н., доцент, Москва, Россия

Бодунова Н. А. — к. м. н., Москва, Россия

Вавилова Т. В. — д. м. н., проф., Санкт-Петербург, Россия

Воробьева Н. А. — д. м. н., проф., Архангельск, Россия

Гавриленко Л. Н. — к. м. н., доцент, проф., Минск, Беларусь

Гареева А. Э. — к. м. н., д. б. н., доцент, проф., Уфа, Россия

Глотов А. С. — д. б. н., Санкт-Петербург, Россия

Глотов О. С. — д. б. н., Москва, Санкт-Петербург, Россия

Годков М. А. — д. м. н., Москва, Россия

Гольдберг А. С. — к. м. н., Москва, Россия

Заклязьминская Е. В. — д. м. н., Москва, Россия

Иващенко Д. В. — д. м. н., доцент, Москва, Россия

Кондратьева Е. И. — д. м. н., проф., Москва, Россия

Краснова Н. М. — к. м. н., доцент, Якутск, Россия

Кузденбаева Р. С. — д. м. н., проф., акад. НАК РК, Алматы, Казахстан

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Вавилин В. А. — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Новосибирск, Россия

Гинтер Е. К. — д. б. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

Иванов А. М. — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Санкт-Петербург, Россия

Конради А. О. — д. м. н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург, Россия

Котенко К. В. — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

Куцев С. И. — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

Кушлинский Н. Е. — д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

Петров В. И. — д. м. н., проф., акад. РАН, Волгоград, Россия

Ших Е. В. — д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия

Шляхто Е. В. — д. м. н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург, Россия

Хохлов А. Л. — д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Белоусов Дмитрий Юрьевич — выпускающий редактор, +7(926)568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева Елена Владимировна — генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»,

подписка +7(916)986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

Жук Елена Владимировна — дизайн и верстка; e-mail: elenazuk70@mail.ru

Смирнова Людмила Борисовна — корректор

NEICON (лаборатория Elrub). Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

Подписано в печать 31.03.2025 г.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Тираж: 300 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ», www.lzdat-oki.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций, номер свидетельства о регистрации ПИ № ФЧ77-80350. ISSN 2686-8849

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности

за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.PharmacoKinetica.ru

www.ClinVest.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.PharmacoGenetics-

PharmacoGenomics.ru

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.myRWD.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика

Качественная клиническая практика

Пациентоориентированная медицина и фармация

Фармакогенетика и Фармакогеномика

Антибиотики и Химиотерапия

Реальная клиническая практика:

данные и доказательства

WEB-порталы

Центр фармакоэкономических исследований

Общество фармакогенетики, фармакокинетики

и персонализированной терапии

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Десять лет на передовой персонализированной медицины:
от достижений к трансформации будущего

Сычев Д. А., Белоусов Д. Ю., Мирзаев К. Б. 3

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полиморфные варианты генов SLC6A4 и TPH1 как предикторы
эффективности и безопасности сертралина у больных
со смешанным тревожно-депрессивным расстройством:
пилотное исследование

Гареева А. Э., Бородина Л. С., Михайлова Е. Г.,
Поздняков С. А., Тимербулатов И. Ф. 9

Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 и их ассоциация
с кальцинозом клапанов сердца у пациентов-чувшей
с хронической ревматической болезнью сердца

Георгиева К. С., Павлова С. И. 17

Взаимосвязь генетических вариантов CYP2C9 с показателями
офисного артериального давления у пациентов,
получающих терапию ирбесартаном и валсартаном

Реброва Е. В., Ших Е. В. 24

Оптимизация терапии тамоксифеном: значение фармакоге-
нетического тестирования для улучшения приверженности
лечению

Голубенко Е. О., Савельева М. И., Коренная В. В. 36

Падения пожилых пациентов и их ассоциация
с генетическими факторами

Шалыгин В. А., Савельева М. И., Синицина И. И.,
Ильина Е. С., Черняева М. С., Сычев Д. А. 41

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

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

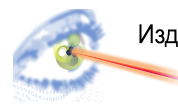
Дё В. А., Кочетков А. И., Мирзаев К. Б., Абдуллаев Ш. П.,
Остроумова О. Д., Сычев Д. А. 49



Общество фармакогенетики,
фармакокинетики и
персонализированной терапии



Фармакогенетика
Фармакогеномика



Издательство
ОКИ

№ 1, 2025 г.

EDITOR-IN-CHIEF

Sychev D. A. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor RAS, Acad. RAS, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mirzaev K. B. — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Moscow, Russia

SCIENCE EDITOR

Kantemirova B. I. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan, Russia

EDITORIAL BOARD

Baranova E. E. — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Moscow, Russia

Bodunova N. A. — Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Frolova Yu. V. — Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Gareeva A. E. — Cand. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor, Ufa, Russia

Gavrilenko L. N. — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Minsk, Belarus

Glotov A. S. — Dr. Sci. (Biol.), St. Petersburg, Russia

Glotov O. S. — Dr. Sci. (Biol.), Moscow, St. Petersburg, Russia

Godkov M. A. — Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Goldberg A. S. — Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Ivashchenko D. V. — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Moscow, Russia

Kondratieva E. I. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

Krasnova N. M. — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yakutsk, Russia

Kuzdenbaeva R. S. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. NAC RK, Almaty, Kazakhstan

Leonova M. V. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Ginter E. K. — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

Ivanov A. M. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, St. Petersburg, Russia

Khokhlov A. L. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Yaroslavl, Russia

Konradi A. O. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Saint Petersburg, Russia

Kotenko K. V. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

Kushlinsky N. E. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

Kutsev S. I. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Moscow, Russia

Petrov V. I. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Volgograd, Russia

Shikh E. V. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Moscow, Russia

Shlyakhto E. V. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, St. Petersburg, Russia

Vavilin V. A. — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Novosibirsk, Russia

PUBLISHING GROUP

Belousov Dmitry — Managing Editor; +7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Afanasyeva Elena — CEO in LLC «Publisher OKI», subscription; +7 (916) 986-04-65; e-mail: eva88@list.ru

Zhuk Elena — Design and layout; e-mail: elenazuk70@mail.ru

Smirnova Lyudmila — press-corrector

NEICON (Elpub lab). Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print 31.03.2025.

Printed by the printing office LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com

115093, Moscow, Partyniy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Circulation: 300 copies. Free price.

Founder: LLC «Publisher OKI», www.lzdat-oki.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certificate of registration ПИ № ФЧ77-80350. ISSN 2686-8849

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

Sites

www.Pharmacokinetica.ru

www.ClinVest.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.Pharmacogenetics-

Pharmacogenomics.ru

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.myRWD.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Good Clinical Practice

Patient-Oriented Medicine and Pharmacy

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

Antibiotics and Chemotherapy

Real-World Data & Evidence

WEB-portals

www.HealthEconomics.ru

www.ФармакоГенетика.рф

Center for Pharmacoeconomics Research

Society of Pharmacogenetics, Pharmacokinetics

and Personalized Therapy

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Ten years at the forefront of personalized medicine: from achievements to future transformation

Sychev DA, Belousov DYU, Mirzaev KB 3

PHARMACOGENETICS STUDY

Polymorphic variants of SLC6A4 and TPH1 genes as predictors of sertraline efficacy and safety in patients with mixed anxiety-depressive disorder: a pilot study

Gareeva AE, Borodina LS, Mikhailova EG, Pozdnyakov SA, Timerbulatov IF 9

Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes and their association with calcification of heart valves in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease

Georgieva KS, Pavlova SI 17

Correlation between CYP2C9 polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan

Rebrova EV, Shikh EV 24

Optimizing tamoxifen therapy: the importance of pharmacogenetic testing to improve adherence

Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV 36

Falls in elderly patients and their association with genetic factors

Shalygin VA, Savelyeva MI, Sinitsina II, Ilyina ES, Chernyaeva MS, Sychev DA 41

PERSONALIZED THERAPY

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

De VA, Kochetkov AI, Mirzaev KB, Abdullaev ShP, Ostroumova OD, Sychev DA 49

УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2588-0527-2025-1-3-8
EDN: STSYZB

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
EDITORIAL



Десять лет на передовой персонализированной медицины: от достижений к трансформации будущего

Сычев Д. А.^{1,3}, Белоусов Д. Ю.², Мирзаев К. Б.^{1,3}

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

² ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

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

Аннотация

Статья посвящена 10-летию журнала «Фармакогенетика и фармакогеномика» и представлен комплексный анализ эволюции дисциплины. Статья охватывает исторические вехи: от описания первых фармакогенетических феноменов и открытия цитохрома P450 в середине XX века до современных мультиомных подходов, интегрирующих геномику, транскриптомику и протеомику. Особое внимание уделено вкладу журнала, опубликовавшего 242 научные работы, которые трансформировали данные о полиморфизмах ключевых генов (CYP2D6, VKORC1, DPYD) в клинические алгоритмы. Анализируются системные барьеры внедрения фармакогенетики в России: ограниченное использование в клинической практике, сохраняющаяся высокая стоимость NGS-секвенирования и отсутствие единых регуляторных стандартов. Большое внимание в статье уделено «этнофармакогенетике» — изучение частот фармакогенетических маркеров у коренных народов России, что важно для приоритизации внедрения тех или иных фармакогенетических тестов в различных регионах. В перспективе развития фармакогенетики — создание Национального биобанка ДНК и регистра пациентов с «не адекватным» фармакологическим ответом, разработка моделей прогнозирования и персонализации фармакотерапии с учётом фармакогенетических маркеров, а также их клиническая валидация и «упаковка» в систему поддержки принятия врачебных решений, которые должны постоянно актуализироваться на основе новых результатов исследований, собранных в Национальной базе знаний фармакогенетических исследований. Всё это будет невозможно без разработки фармакогенетических тест-систем, доступных для использования в медицинских организациях страны, а также формирование соответствующих компетенций у врачей и других специалистов здравоохранения. Будущее заключается во встраивании фармакогенетики в комплексное и масштабное клиничко-фармакологическое консультирование пациентов, в т. ч. с использованием телемедицины.

Ключевые слова: фармакогенетика; фармакогеномика; NGS-секвенирование; полиморфизм генов; будущие разработки

Для цитирования:

Сычев Д. А., Белоусов Д. Ю., Мирзаев К. Б. Десять лет на передовой персонализированной медицины: от достижений к трансформации будущего. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):3–8. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-3-8>. EDN: STSYZB.

Поступила: 16.02.2025. В доработанном виде: 17.03.2025. Принята к печати: 20.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Ten years at the forefront of personalized medicine: from achievements to future transformation

Dmitry A. Sychev^{1,3}, Dmitry Yu. Belousov², Karin B. Mirzaev^{1,3}

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

² Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

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

Abstract

This article is dedicated to the 10th anniversary of the journal "Pharmacogenetics and Pharmacogenomics" and presents a comprehensive analysis of the evolution of the discipline. The article covers historical milestones: from the description of the first pharmacogenetic phenomena and the discovery of cytochrome P450 in the mid-20th century to modern multiomic approaches integrating genomics, transcriptomics and proteomics. Particular attention is paid to the contribution of the journal, which published 242 scientific papers that transformed data on polymorphisms of key genes (CYP2D6, VKORC1, DPYD) into clinical algorithms. Systemic barriers to the implementation of pharmacogenetics in Russia are analyzed: limited use in clinical practice, persistently high cost of NGS sequencing, and the lack of uniform regulatory standards. Much attention in the articles is paid to "ethnopharmacogenetics" — the study of the frequencies of pharmacogenetic markers in the indigenous peoples of Russia, which is important for prioritizing the implementation of certain pharmacogenetic tests in different regions. The prospects for the development of pharmacogenetics include the creation of a National DNA Biobank and a register of patients with an "inadequate" pharmacological response, the development of models for predicting and personalizing pharmacotherapy taking into account pharmacogenetic markers, as well as their clinical validation and "packaging" in a system for supporting medical decision-making, which should be constantly updated based on new research results collected in the National Pharmacogenetic Research Knowledge Base. All this would be impossible without the development of pharmacogenetic test systems available for use in medical organizations in the country, as well as the formation of relevant competencies in doctors and other healthcare professionals. The future lies in integrating pharmacogenetics into comprehensive and large-scale clinical and pharmacological counseling of patients, including using telemedicine.

Keywords: pharmacogenetics; pharmacogenomics; NGS sequencing; gene polymorphism; future developments

For citations:

Sychev DA, Belousov DY, Mirzaev KB. Ten years at the forefront of personalized medicine: from achievements to future transformation. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):3–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-3-8>. EDN: STSYZB.

Received: 16.02.2025. Revision received: 17.03.2025. Accepted: 20.03.2025. Published: 31.03.2025.

Введение / Introduction

В 2025 г. наш журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» отмечает знаковую дату — десятилетие с момента основания. Созданный в 2015 г. в ответ на стремительный рост геномных технологий, журнал задумывался как уникальная платформа для интеграции фундаментальных открытий в области наследственной вариабельности лекарственного ответа в повседневную клиническую практику. За прошедшее десятилетие он превзошёл ожидания, став не просто изданием, а подлинным катализатором научного диалога и коллаборации между клиническими фармакологами, медицинскими генетиками, биоинформатиками, фармацевтами и организаторами здравоохранения. 242 оригинальные научные работы, опубликованные на наших страницах, — это не просто цифра. Каждая статья стала кирпичиком в фундаменте преодоления той самой «вариабельности пациентов», о которой ещё в XIX в. с глубоким пониманием говорил William Osler (1849–1919 гг.), подчёркивая, что *«нет болезней вообще, есть лишь болезни конкретного человека»*, однако утверждая *«если бы пациенты не были такими разными, медицина вполне могла бы быть наукой, а не искусством»* [1]. Эти работы продвинули нас от осознания проблемы к разработке конкретных инструментов персонализации терапии и таким самым перспективным и близким инструментом к клинической практике является фармакогенетика.

Фармакогенетика — наука с глубокими историческими корнями, уходящими в начало XX в. и даже раньше. От описания первых фармакогенетических феноменов (гемолитическая анемия на противомаларийные препараты при врождённом дефиците глюкозо-6-фосатдегидрогеназы, длительное апноэ при «врождённом» дефиците псевдохолинэстеразы, злокачественная гипертермия при применении галогенсодержащих средств для ингаляционного наркоза и т. д.) [2], через появления термина «фармакогенетика» и открытия в 50-х гг. XX в. в микросомах печени крыс универсальной гемсодержащей монооксигеназы (цитохром P450) [3, 4], до современной эры доказательной медицины и высокопроизводительного секвенирования, в т. ч. нового поколения, дисциплина прошла колоссальный путь. Она эволюционировала от описания единичных «фармакогенетических феноменов», вызывающих нежелательные реакции на лекарства, к системному пониманию сложной полигенной природы фармакокинетики и фармакодинамики подавляющего большинства препаратов.

Миссия нашего журнала с самого первого номера была чётко сфокусирована на решении трёх взаимосвязанных и критически важных задач:

1. Трансляция знаний: превращение «ассоциативных исследований» полиморфизмов генов (таких как *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *VKORC1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *DPYD*, *ABCB1*, *SLCO1B1* и многих

других) в понятные, валидированные клинические алгоритмы и рекомендации по дозированию или выбору препарата.

2. Образование врачей: активное формирование компетенций у клиницистов самых разных специальностей (прежде всего, клинических фармакологов, а также терапевтов, кардиологов, онкологов, психиатров и т. д.) по определению показаний и интерпретации результатов фармакогенетических тестов и их интеграции в процесс принятия врачебных решений.

3. Развитие инфраструктуры: научное обоснование и продвижение идей, необходимых для создания современной инфраструктуры персонализированной медицины: от организации биобанков образцов ДНК до разработки сложных систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), интегрированных с медицинскими информационными системами.

Ярким примером успеха на этом пути стала одна из ранних, но знаковых публикаций — работа *Чернова А. А. и соавт.* в которой был проведён один из первых отечественных метаанализов в области фармакогенетики, как важнейший инструмент «повышение» доказательности влияния фармакогенетических маркеров на клинические исходы пациентов [5]. По результатам первого в России метаанализа отечественных исследований фармакогенетики клопидогрела, было выявлено, что наличие полиморфизма *CYP2C19*2* достоверно повышало риск сердечно-сосудистой смерти и других осложнений. Такие исследования стали символом укрепления доказательной базы эффективности и целесообразности внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику.

Однако десятилетие прогресса не означает отсутствия вызовов. Несмотря на впечатляющие достижения, внедрение фармакогенетики в рутинную клиническую практику в Российской Федерации сталкивается со значительными системными барьерами:

Клиническая интеграция: к сожалению, лишь ограниченное число медицинских организаций используют фармакогенетические подходы рутинно, за пределами узкоспециализированных центров или исследовательских программ. Основными причинами остаются отсутствие регламентации фармакогенетического тестирования в клинических рекомендациях и стандартах и недостаток знаний у части врачей, воспринимающих фармакогенетику как излишне сложную область.

Экономические ограничения: хотя стоимость высокопроизводительного секвенирования (NGS) за последние 10 лет снизилась в 5 раз, она всё ещё остаётся значительным фактором, сдерживающим массовое внедрение комплексного фармакогенетического тестирования, особенно в условиях бюджетного финансирования первичного звена здравоохранения. В тоже время масштабное внедрение фармакогенетического тестирования возможно через создания фармакогенетических тест-систем для SNP-анализа наиболее

клинически значимых фармакогенетических маркеров. Требуется дальнейшая работа по оптимизации затрат и обоснованию долгосрочной экономической эффективности фармакогенетического тестирования.

Регуляторные пробелы: серьёзным вызовом остаётся недостаточная разработанность нормативно-правовой базы, регламентирующей требования к валидации аналитических и клинических характеристик фармакогенетических тест-систем и панелей, т. е. необходим некий стандарт по типу «Качественная фармакогенетическая практика».

К своему юбилею редакция не только подводит итоги, но и утверждает амбициозную программу развития журнала на следующую декаду — до 2035 г., связанную с реализацией задач, направленных на широкое внедрение фармакогенетики в клиническую практику в медицинских организациях России, что должно способствовать, через повышение эффективности и безопасности фармакотерапии, увеличению ожидаемой продолжительности жизни наших людей:

- создание Национального биобанка ДНК и регистра пациентов с «не адекватным» фармакологическим ответом прежде всего при применении жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, в т. ч. на основе спонтанных сообщений, активного мониторинга нежелательных лекарственных реакций (НЛР), включая масштабные исследования RWD/RWE;

- проведение GWAS для выявления фармакогенетических маркеров развития НЛР и резистентности при применении лекарственных препаратов при заболеваниях, вносящих значительный вклад в заболеваемость и смертность населения России;

- разработка отечественных моделей прогнозирования и алгоритмов персонализации фармакотерапии таких заболеваний (с использованием машинного обучения), клиническая валидация и их клиничко-экономическая оценка (оценка технологий здравоохранения) с последующим погружением в клинические рекомендации, стандарты, инструкции;

- разработка и регистрация фармакогенетических тест-систем на основе ПЦР;

- создание Национальной фармакогенетической базы знаний (постоянно обновляемой, в т. ч. с помощью искусственного интеллекта), содержащей аннотированные сведения, позволяющие их использовать в клинической практике для персонализации фармакотерапии пациентов, включая данные отечественных исследований, в т. ч. по этнофармакогенетике;

- создание на её основе СППВР для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования с возможностью интеграции в медицинскую информационную систему и возможностью оценки эффективности (в т. ч. с помощью метода глобальных триггеров);

- формирование компетенций у специалистов здравоохранения по применению фармакогенети-

ческого тестирования для персонализации фармакотерапии;

- создание «Лекарственных информационных центров» с целью клиничко-фармакологического консультирования специалистов здравоохранения по проблемам эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов, включая вопросы персонализации фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга.

Важно, эти задачи будут реализовываться во вновь созданном научном Центре предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализации терапии мирового уровня при Государственном научном центре РФ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», основным направлением которого станет именно фармакогенетика и фармакогеномика, который будет активно взаимодействовать с РМАНПО и другими научными, образовательными и медицинскими организациями [6].

Персонализированная медицина, ядром которой является фармакогенетика и фармакогеномика, стоит сегодня на пороге новой революции, и наш журнал намерен быть не просто свидетелем, а активным драйвером этих преобразований. В ближайшие годы мы ожидаем существенного смещения фокуса публикуемых исследований:

от одиночных генов к мультиомным подходам: статьи будут всё чаще отражать синергию данных фармакогеномики (вариации ДНК), транскриптомики (экспрессия РНК), протеомики, метаболомики (профили метаболитов) и даже микробиомики. Такой интегративный «мультиомиксный» подход необходим для построения комплексных индивидуализированных прогностических моделей лекарственного ответа;

расцвет искусственного интеллекта: машинное обучение и методы искусственного интеллекта станут основой для создания высокоточных прогностических моделей развития НЛР и резистентности. Эти модели будут учитывать не десятки, а сотни параметров — от однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и вариаций числа копий генов (CNV) до эпигенетических меток (метилирование ДНК), профилей микробиоты кишечника и клиничко-лабораторных показателей конкретного пациента;

доступность как этический императив: ключевой стратегической целью на ближайшее десятилетие является снижение стоимости полногеномного секвенирования до уровня рутинного диагностического теста (ориентир ≤ 5 000 рублей). Достижение этой цели сделает фармакогенетическую информацию доступной не только в специализированных центрах, но и в первичном звене здравоохранения, кардинально меняя подход к назначению терапии. Мы будем активно публиковать исследования, посвящённые экономической эффективности и путям снижения затрат на тестирование.

Десятилетие журнала — это, безусловно, повод для законной гордости всем нашим коллективом авторов, рецензентов и читателей. Но это прежде всего момент повышенной ответственности. Фармакогенетика окончательно перестала быть красивой теорией или «медициной далёкого будущего» — она стала настоящим инструментом, способным здесь и сейчас спасать жизни и улучшать их качество. Однако для полной реализации её колоссального потенциала необходимы:

смелые клинические решения: врачи всех специальностей должны активнее внедрять валидизированные в исследованиях фармакогенетические алгоритмы дозирования и выбора препаратов, опубликованные на страницах нашего и других авторитетных журналов, в свою ежедневную практику;

междисциплинарная коллаборация: прорывы возможны только на стыке наук. Необходимо объединять усилия клинических фармакологов, медицинских генетиков, специалистов клиничко-лабораторной диагностики, клиницистов, биоинформатиков, IT-специалистов и эпидемиологов для создания комплексных решений;

поддержка гражданской науки: важную роль могут сыграть проекты по ответственному сбору данных о популяционной вариативности фармакогенетических маркеров в различных регионах России с соблюдением этических норм, при этом, по сути, речь идёт о Национальном биобанке.

Будущее развитие фармакогенетики и фармакогеномики / Future developments in pharmacogenetics and pharmacogenomics

Мы прогнозируем, что фармакогенетика и фармакогеномика перестанут быть вспомогательными инструментами и станут основой клинической практики. Если 2003 г. (завершение проекта «Геном человека») ознаменовал начало эры геномики, то 2030-й станет годом её зрелости, когда генетический паспорт пациента будет таким же рутинным элементом истории болезни, как группа крови или ЭКГ [7]. Драйверами этой трансформации выступят технологический взрыв (снижение стоимости полногеномного секвенирования до ≤ 5000 руб., алгоритмы искусственного интеллекта реального времени), регуляторная революция (обязательное предиктивное тестирование для ключевых препаратов) и смена парадигмы здравоохранения — переход от «лечения болезни» к «предсказанию и предотвращению индивидуальных рисков».

Технологические прорывы кардинально изменят ландшафт. Можно предположить, что в будущем возможен полный отказ от таргетных панелей в пользу WGS (полногеномного секвенирования) как стандарта первичной диагностики. Это станет возможным благодаря снижению стоимости анализа [8], сокращению времени выполнения до ≤ 1 часа (благодаря

наносекундерным чипам) и глубокой интеграции с электронными медицинскими картами с автоматической генерацией терапевтических рекомендаций [9]. Ожидается появление «генетического паспорта при рождении» в 80 % развитых стран [10].

Искусственный интеллект эволюционирует от анализа к точному предсказанию. Появятся нейросети-предсказатели нежелательных реакций, учитывающие >500 параметров (SNP, метилирование ДНК, метаболомные маркеры, эпидемиологические данные). Они обеспечат прогноз риска нежелательных реакций с точностью ≥ 95 % для препаратов узкого терапевтического окна, таких как варфарин или карбамазепин [11]. Революционным станет внедрение цифровых фармацевтических аватаров (двойников) — персонализированных симуляторов на основе WGS-данных пациента, позволяющих *in silico* тестировать эффективность и токсичность комбинаций препаратов до их реального назначения [12].

Изолированный анализ генома окончательно уступит место мультиомной конвергенции. Интегративные модели будут объединять данные фармакогеномики (ДНК), протеомики (белки), транскриптомики (РНК), метаболомики (метаболиты) и анализа микробиома (кишечная флора) [13].

Клинические трансформации затронут все области клинической медицины. В онкологии станет рутинным использование NGS-панелей ≥ 500 генов при всех солидных опухолях. Фокус окончательно сместится с локализации рака на его молекулярный профиль: диагнозы будут звучать как «ALK-позитивная карцинома» вместо «рак лёгкого» или «BRCA-дефицитная карцинома» вместо «рак яичников». Может получить распространение концепция неoadъювантной фармакогеномной профилактики — превентивный приём препаратов носителями высокопенетрантных мутаций за 5–10 лет до потенциального развития рака. В психиатрии станет обязательным фармакогенетическое тестирование перед назначением психотропных средств. В первичном звене здравоохранения можно ожидать внедрение фармакогенетических карт пациентов, при этом клиническая интерпретация будет проводиться с участием клинического фармаколога, в рамках специализированных телемедицинских центров. Станут доступны имплантируемые биосенсоры для непрерывного мониторинга концентрации препаратов (например, метотрексата) с автоматической коррекцией дозы через алгоритмы искусственного интеллекта.

Социальные и этические вызовы потребуют активного решения. Проблема генетического неравенства, когда доступ к фармакогенетическому тестированию остаётся ограниченным, будет востребована инициатива по созданию дешёвых ПЦР-тестов на ограниченное количество самых высоко клинически значимых фармакогенетических маркеров с очень низкой себестоимостью. Конфиденциальность данных будет

гарантирована: запрет коммерческого использования WGS-данных без явного согласия пациента, право на «генетическое забвение» (полное удаление данных из облачных хранилищ) и внедрение криптографической защиты ДНК-информации с использованием квантового шифрования. Для России ключевыми станут три стратегии. Получит развитие этнофармакогенетика, что необходимо для приоритизации внедрения фармакогенетического тестирования в различных регионах. Ожидается что более широко будут введены образовательные программы (специалитет, ординатура, аспирантура, повышение квалификации) в области клинической фармакогенетики, делающего акцент на интерпретации фармакогенетических отчётов, основах биоинформатики и решении этических дилемм.

Мы предполагаем, что в будущем фраза «стандартная доза» исчезнет из лексикона врачей, а каждое назначение препарата будет основано на триаде: пожизненного генетического паспорта (WGS-профиль), динамического фенотипа (данные носимых сенсоров) и прогноза искусственным интеллектом (индивидуальные модели риска). Будущее заключается во встраивании фармакогенетики в комплексное и масштабное клинико-фармакологическое консультирование пациентов, в т. ч. с использованием телемедицины.

Заключение / Conclusion

Как мудро заметил Парацельс: «Доза делает лекарство ядом». Мы, наследники его идей в эпоху геномики, смеем добавить: «Знание генома делает дозу спасением». Впереди нас ждёт десятилетие удивительных открытий и преобразований медицины, и журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» будет верным спутником и помощником всем, кто идёт по этому пути.

Редакция выражает глубочайшую признательность более чем 600 авторам из России, стран СНГ и дальнего зарубежья, чьи исследования, идеи и дискуссии наполняли страницы журнала на протяжении 10 лет. Особую благодарность мы адресуем нашим уважаемым рецензентам. Ваш бесценный труд, глубокая экспертиза, конструктивная критика и исключительно строгий отбор рукописей являются главным гарантом высокого научного уровня и достоверности публикуемых материалов. Ваша работа незаметна читателю, но она фундаментальна для успеха издания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Сычев Д.А., Мирзаев К.Б. — написание текста, редактирование; Белоусов Д.Ю. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Sychev DA, Mirzaev KB — writing the text, editing; Belousov DYU — writing the text, editing, article design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

РИНЦ SPIN-код: 6067-9067

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., доцент, профессор, заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: karin05doc@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy” of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI SPIN code: 4525-7556

Dmitry Yu. Belousov — General Director of the Center for Pharmacoeconomics Research, Moscow, Russian Federation

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

RSCI SPIN code: 6067-9067

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the World-Class Genomic Research Center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy” of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: karin05doc@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

RSCI SPIN code: 8308-7599

Список литературы / References

1. William Osler (July 12, 1849 – December 29, 1919). Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/William_Osler
2. Герасимова К. В., Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;3(9):87-94. [Gerasimova KV, Sychev DA. Clinical pharmacogenetics: historical essay. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2012;3(9):87-94. (In Russ.)].
3. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys*. 1958 Jun;75(2):376-86. doi: 10.1016/0003-9861(58)90436-3.
4. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. *Arch Biochem Biophys*. 1958 Oct;77(2):493-509. doi: 10.1016/0003-9861(58)90095-x.
5. Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;(2):19-23. [Chernov AA, Mirzaev KB, Sychev DA. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015;(2):19-23. (In Russ.)].
6. В Государственном научном центре РФ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» будет создан центр геномных исследований мирового уровня. [Интернет-ресурс]. Режим доступа: <https://med.ru/news/v-gosudarstvennom-nauchnom-tsentre-rf-rntskh-im-akad-b-v->

[petrovskogo-budet-sozdan-tsentr-genomnykh-i/](https://med.ru/news/v-gosudarstvennom-nauchnom-tsentre-rf-rntskh-im-akad-b-v-petrovskogo-budet-sozdan-tsentr-genomnykh-i/) [A world-class genomic research center will be created at the State Scientific Center of the Russian Federation “Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky”].

7. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030-seven ways to transform healthcare. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1415-1419. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.015.

8. DNA Sequencing Costs: Data. Режим доступа: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>.

9. Parekh AE, Shaikh OA, Simran, Manan S, Hasibuzzaman MA. Artificial intelligence (AI) in personalized medicine: AI-generated personalized therapy regimens based on genetic and medical history: short communication. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Sep 13;85(11):5831-5833. doi: 10.1097/MS9.0000000000001320.

10. Shah N, Brlek P, Bulić L, et al. Genomic sequencing for newborn screening: current perspectives and challenges. *Croat Med J*. 2024 Jun 13;65(3):261-267. doi: 10.3325/cmj.2024.65.261.

11. Tang W, Chen J, Wang Z, et al. Deep learning for predicting toxicity of chemicals: a mini review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2018;36(4):252-271. doi: 10.1080/10590501.2018.1537563.

12. Arsène S, Parès Y, Tixier E, et al. In Silico Clinical Trials: Is It Possible? *Methods Mol Biol*. 2024;2716:51-99. doi: 10.1007/978-1-0716-3449-3_4.

13. Yao L, Wang JT, Jayasinghe RG, et al. Single-Cell Discovery and Multiomic Characterization of Therapeutic Targets in Multiple Myeloma. *Cancer Res*. 2023 Apr 14;83(8):1214-1233. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1769.



Полиморфные варианты генов SLC6A4 и TPH1 как предикторы эффективности и безопасности сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством: пилотное исследование

Гареева А. Э.^{1,2,3}, Бородина Л. С.⁴, Михайлова Е. Г.⁴, Поздняков С. А.⁵, Тимербулатов И. Ф.^{2,6,7}

¹ ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»,
Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Республиканский клинический наркологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Башкортостан», Уфа, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы»,
Москва, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В попытке улучшить эффективность антидепрессантов во всём мире проводятся фармакогенетические исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в фармакодинамике селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В этом исследовании изучена взаимосвязь между полиморфными вариантами генов серотонинергической нейротрансмиссии rs4795541 гена SLC6A4 и rs1800532 гена TPH1 и ответом на терапию сертралином у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (F 41.2) из республики Башкортостан.

Пациенты принимали сертралин в течение 6 недель. Оценка эффективности терапии проводилась на исходном уровне и через 2, 4 и 6 недель с использованием стандартных психометрических шкал. Всем пациентам осуществлялся забор крови с последующим генотипированием. Статистическая обработка осуществлялась в программе SPSS Statistics v. 13.0.

Было выявлено, что генотипы rs4795541 *L/L и rs7997012 *A/A можно рассматривать в качестве маркеров низкой эффективности терапии сертралином.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о влиянии полиморфизмов изученных генов на фармакогенетику сертралина и подчёркивают необходимость продолжения исследований.

Ключевые слова: антидепрессанты; фармакогенетика; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; сертралин

Для цитирования:

Гареева А. Э., Бородина Л. С., Михайлова Е. Г., Поздняков С. А., Тимербулатов И. Ф. Полиморфные варианты генов SLC6A4 и TPH1 как предикторы эффективности и безопасности сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством: пилотное исследование. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):9–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-9-16>. EDN: BNQBG.

Поступила: 06.01.2025. **В доработанном виде:** 07.02.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Polymorphic variants of SLC6A4 and TPH1 genes as predictors of sertraline efficacy and safety in patients with mixed anxiety-depressive disorder: a pilot study

Gareeva AE^{1,2,3}, Borodina LS⁴, Mikhailova EG⁴, Pozdnyakov SA⁵, Timerbulatov IF^{2,6,7}

¹ Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Narcological Dispensary, Ufa, Russian Federation

⁵ Moscow Scientific and Practical Center for Narcology, Moscow, Russian Federation

⁶ Central Clinical Psychiatric Hospital named FA Usoltseva, Moscow, Russian Federation

⁷ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Abstract

In an attempt to improve the efficacy of antidepressants, pharmacogenetic studies of polymorphic variants of genes involved in the pharmacodynamics of selective serotonin reuptake inhibitors are being conducted worldwide. This study examined the relationship between polymorphic variants of the

serotonergic neurotransmission genes rs4795541 of the SLC6A4 gene and rs1800532 of the TPH1 gene and the response to sertraline therapy in patients with mixed anxiety-depressive disorder (F 41.2) from the Republic of Bashkortostan.

Patients took sertraline for 6 weeks. The effectiveness of therapy was assessed at baseline and after 2, 4 and 6 weeks using standard psychometric scales. All patients underwent blood sampling with subsequent genotyping. Statistical processing was performed in the SPSS Statistics v. 13.0 program. It was revealed that the rs4795541*L/L and rs7997012*A/A genotypes can be considered as markers of low efficacy of sertraline therapy.

The obtained results confirm the hypothesis about the influence of polymorphisms of the studied genes on the pharmacogenetics of sertraline and emphasize the need for further research.

Keywords: antidepressants; pharmacogenetics; selective serotonin reuptake inhibitors; sertraline

For citations:

Gareeva AE, Borodina LS, Mikhailova EG, Pozdnyakov SA, Ilgiz F. Timerbulatov IF. Polymorphic variants of SLC6A4 and TPH1 genes as predictors of sertraline efficacy and safety in patients with mixed anxiety-depressive disorder: a pilot study. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):9–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-9-16>. EDN: BNQBGp.

Received: 06.01.2025 **Revision received:** 07.02.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Антидепрессанты являются наиболее часто назначаемым классом лекарств [1]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются фармакотерапией первой линии при различных аффективных и тревожных расстройствах, к которым относится и смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

Генетические факторы играют важную роль в изменении реакции на антидепрессанты. Моноаминергическая система (включая серотонин, дофамин и норадреналин) постулируется, как один из наиболее важных нейробиологических путей [2]. Белок-переносчик серотонина (5-НТТ), участвует в процессе повторного захвата серотонина в пресинаптических нейронах. 5-НТТ влияет на уровень серотонина в синаптической щели, который является одной из основных мишеней для антидепрессантов, особенно для СИОЗС [2, 3]. Фермент триптофан гидроксилаза *TPH1* играет важную роль в синтезе серотонина и определяет скорость реакции биосинтеза этого нейромедиатора [4].

Большое число фармакогенетических исследований эффективности и переносимости СИОЗС посвящено изучению функциональных полиморфных вариантов *rs4795541* (5-HTTLPR) в промоторной области гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена *TPH1* [1, 4].

В гене *TPH1* обнаружен полиморфный вариант *rs1800532 C>A*, который находится в месте потенциального связывания фактора транскрипции GATA. Данный полиморфизм может влиять на экспрессию гена, регулируя процессинг пре-мРНК. [4]. Известно, что носительство аллеля *rs1800532*A* сопряжено с повышенной экспрессией гена *TPH1* [4].

Биаллельный полиморфный вариант *rs4795541* гена *SLC6A4* характеризуется наличием двух аллельных вариантов: короткого аллеля S, ассоциированного с пониженной экспрессией белка-переносчика серотонина и длинного аллеля L, который, напротив, связан с повышенной экспрессией. Установлено,

что более низкую эффективность обратного захвата серотонина, приводящую к более высоким уровням серотонина, имеют носители аллеля S [2]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о существовании расовых и этнических различий в эффективности СИОЗС при изучении полиморфного варианта *rs4795541* гена *SLC6A4* [3, 5].

Целью данного исследования явилось выявление фармакогенетических маркеров эффективности фармакотерапии сертралином по полиморфным вариантам *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена *TPH1* у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан.

Материалы и методы / Materials and methods

В рамках фармакогенетического исследования эффективности сертралина, были изучены 96 пациентов с диагнозом смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F 41.2) из республики Башкортостан. Средний возраст больных составил $46,22 \pm 1,57$ лет. От каждого больного получено подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие других психических расстройств; применение в терапии иных психотропных препаратов.

Пациенты получали сертралин в дозе 50–100 мг в сутки с 1 по 42 день стационарного лечения. Оценка эффективности терапии сертралином проводилась с помощью психометрических шкал [6] (депрессии Монтгомери-Асберга MADRS, депрессии Гамильтона HAM-D (HDRS); депрессии Бека BDI (самоопросник), тревоги Бека BAI (самоопросник); госпитальной шкалы тревоги и депрессии (самоопросник) HADS, включающая в себя 2 подшкалы (HADS-D для оценки депрессии и HADS-A для оценки тревоги) и осуществлялась за день до начала терапии, а также на 14-, 28- и 42-й дни. Полученные результаты оценивались в баллах.

Анализ однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена

TPH1 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов компании «Синтол» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ SPSS v. 13.0. Для установления значимости фармакогенетических параметров как предикторов эффективности и безопасности фармакотерапии, применялись методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий применяли критерий Манна–Уитни, критерия Бенджамини–Хохберга. Непрерывные (количественные) данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (ИКР), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Сравнение нескольких выборок непрерывных данных производилось с помощью Н-теста Краскела — Уоллиса (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения).

Проведение исследования было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Результаты / Results

Результаты фармакогенетического анализа по исследованным ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1* представлены в табл. 1, 2.

Распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs4795541* гена *SLC6A4* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2 = 0,594$; $p = 0,441$.

Из табл. 1 видны изменения количества баллов по подшкале HADS-D между носителями разных генотипов *rs4795541* гена *SLC6A4*. Статистически значимые различия обнаружены на HADS0 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ (табл.).

Статистически значимые различия между носителями разных генотипов *rs4795541* гена *SLC6A4* по шкале HDRS наблюдались во все дни исследования за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs4795541*L/L* гена *SLC6A4*: HDRS0, HDRS14, HDRS28, HDRS42 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ (табл.).

В результате сравнения баллов по шкале MADRS, были выявлены статистически значимые различия в выраженности депрессивной симптоматики между носителями разных генотипов на MADRS28 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs4795541*L/L* (табл.).

Распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs1800532* гена *TPH1* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2 = 3,539$; $p = 0,094$.

Сравнение баллов по подшкалам HADS-A и HADS-D у носителей разных генотипов по ОНП *rs1800532* гена *TPH1* выявило, что от момента начала исследования до 28-го дня, сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю. На 42-й день исследования наблюдались статисти-

чески значимые различия между носителями разных генотипов по шкале HADS42 $p_{\text{fdr}} < 0,001$ и HADS42 $p_{\text{fdr}} = 0,013$. Более выраженная тревожная и депрессивная симптоматика наблюдалась у носителей генотипа *rs1800532*A/A* (табл.).

Сравнение баллов по шкале HDRS у носителей разных генотипов *rs1800532* гена *TPH1* выявило статистически значимые различия во все оценочные дни $p_{\text{fdr}} < 0,05$ кроме HDRS28 $p_{\text{fdr}} = 0,052$. Более выраженная депрессивная симптоматика наблюдалась у носителей генотипа *rs1800532*A/A* (табл.).

Кроме того, сравнение баллов по шкале BAI продемонстрировало статистически значимые различия между носителями разных генотипов *rs1800532* гена *TPH1* на BAI28-й $p_{\text{fdr}} = 0,040$ и BAI42-й $p_{\text{fdr}} < 0,001$ дни исследования за счёт более выраженной тревожной симптоматики у носителей генотипа *rs1800532*A/A* (см. табл. 1).

В результате сравнения баллов по шкале MADRS, были выявлены статистически значимые различия в выраженности депрессивной симптоматики между носителями разных генотипов на MADRS42 $p_{\text{fdr}} < 0,001$ за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs1800532*A/A* (табл.).

Обсуждение / Discussion

В рамках данного исследования была предпринята попытка провести фармакогенетическое исследование с целью выявления фармакодинамических генетических маркеров, влияющих на эффективность сертралина у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из республики Башкортостан по полиморфным вариантам *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1*. Подобные исследования единичны и противоречивы как в мире, так и в России [3, 4, 7–9, 11–15, 17–19].

В ходе изучения совместного влияния ОНП генов *SLC6A4* и *TPH1* с ответом на СИОЗС у пациентов с биполярным аффективным расстройством, было обнаружено, что ключевым фактором, определяющим эффективность антидепрессантов, является ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4*, тогда как ОНП *rs7997012* гена *TPH1* — нет [7].

В результате данного исследования, можно предположить, что генотип *rs7997012*A/A* можно рассматривать в качестве маркера низкой эффективности терапии сертралином, что согласуется с рядом исследований [8, 9]. Так, наши результаты подтверждают выводы корейских коллег, которые обнаружили связь между генотипами *rs7997012 A/A* и *rs7997012 A/C* и низкой эффективностью циталопрама при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) [8], а также результатами ряда отдельных исследований, показавших снижение эффективности других СИОЗС — пароксетина и флувоксамина БДР [7]. В исследовании, направленном на поиск взаимосвязи ОНП *rs7997012*

Таблица 1

Данные психометрических шкал у пациентов, получавших сертралин, в разные дни исследования по rs1800532 гена TRH1

Table 1

Data from psychometric scales in patients receiving sertraline on different days of the study for rs1800532 of the TRH1 gene

Показатель	генотипы		p	генотипы		p	генотипы		p	p (для 3 групп)	p _{adj} (для 3 групп)
	C/C	C/A		C/A	A/A		C/A	A/A			
HADSD0	13 [10;16]	14 [10;17]	0,557	14 [10;17]	10 [10;12]	0,054	10 [10;12]	13 [10;16]	0,12	0,140	0,228
HADSD14	11 [10;12]	11 [10;13]	0,768	11 [10;13]	10 [10;10]	0,603	10 [10;10]	11 [10;12]	0,299	0,754	0,803
HADSD28	8 [7;8]	8 [5;9]	0,629	8 [5;9]	8 [8;8]	0,138	8 [8;8]	8 [7;8]	0,059	0,221	0,316
HADSD42	4 [3;7]	3 [2;6]	0,229	3 [2;6]	7 [7;7]	< 0,001	7 [7;7]	4 [3;7]	0,099	0,003	0,013
HADSA0	10 [9;18]	12 [8;16]	0,941	12 [8;16]	10 [10;13]	0,691	10 [10;13]	10 [9;18]	0,929	0,970	0,983
HADSA14	10 [9;12]	12 [8;13]	0,49	12 [8;13]	10 [10;11]	0,593	10 [10;11]	10 [9;12]	0,554	0,713	0,780
HADSA28	8 [7;8]	8 [4;8]	0,164	8 [4;8]	8 [8;8]	0,235	8 [8;8]	8 [7;8]	0,517	0,241	0,331
HADSA42	5 [3;7]	3 [1;6]	0,049	3 [1;6]	7 [7;8]	< 0,001	7 [7;8]	5 [3;7]	0,028	< 0,001	< 0,001
HDRS0	39 [21;43]	28 [18;36]	0,024	28 [18;36]	43 [17;43]	0,028	43 [17;43]	39 [21;43]	0,202	0,015	0,042
HDRS14	26 [13;32]	18 [14;27]	0,087	18 [14;27]	43 [14;43]	0,011	43 [14;43]	26 [13;32]	0,032	0,012	0,038
HDRS28	19 [12;29]	10 [6;18]	0,003	10 [6;18]	26 [9;31]	0,013	26 [9;31]	19 [12;29]	0,383	0,02	0,052
HDRS42	9 [6;13]	6 [2;14]	0,06	6 [2;14]	14 [14;14]	< 0,001	14 [14;14]	9 [6;13]	0,001	< 0,001	< 0,001
BDI0	19 [18;41]	19 [17;41]	0,577	19 [17;41]	18 [16;18]	0,091	18 [16;18]	19 [18;41]	0,02	0,105	0,193
BDI14	22 [18;29]	20 [12;5;29]	0,405	20 [12;5;29]	18 [15;18]	0,152	18 [15;18]	22 [18;29]	0,011	0,101	0,191
BDI28	10 [9;15]	10 [5;20]	0,815	10 [5;20]	9 [9;9]	0,172	9 [9;9]	10 [9;15]	0,009	0,146	0,232
BDI42	6 [5;8]	6 [1;10]	0,107	6 [1;10]	9 [8;9]	0,037	9 [8;9]	6 [5;8]	0,02	0,029	0,070
MADRS0	32 [28;38]	29 [18;36]	0,306	29 [18;36]	30 [20;34]	0,937	30 [20;34]	32 [28;38]	0,222	0,480	0,560
MADRS14	28 [20;30]	23 [12;32]	0,298	23 [12;32]	30 [8;34]	0,239	30 [8;34]	28 [20;30]	0,359	0,332	0,423
MADRS28	12 [10;16]	12 [4;16]	0,199	12 [4;16]	22 [4;26]	0,003	22 [4;26]	12 [10;16]	0,337	0,019	0,051
MADRS42	4 [0;10]	2 [0;4]	0,089	2 [0;4]	14 [8;14]	< 0,001	14 [8;14]	4 [0;10]	0,031	< 0,001	< 0,001
BAI0	34 [10;43]	21 [11;35]	0,056	21 [11;35]	31 [15;34]	0,288	31 [15;34]	34 [10;43]	0,275	0,113	0,198
BAI14	31 [14;34]	19 [10;5;38]	0,559	19 [10;5;38]	31 [13;34]	0,595	31 [13;34]	31 [14;34]	0,965	0,779	0,814
BAI28	16 [7;23]	10 [5;20]	0,034	10 [5;20]	21 [6;22]	0,008	21 [6;22]	16 [7;23]	0,827	0,013	0,040
BAI42	12 [4;16]	4 [2;10]	0,004	4 [2;10]	18 [18;20]	< 0,001	18 [18;20]	12 [4;16]	0,003	< 0,001	< 0,001

Примечания: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

Notes: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

Таблица 2
Table 2

Данные психометрических шкал у пациентов, получающих сертралин, в разные дни исследования по rs4795541 гена SLC6A4

Data on psychometric scales in patients receiving sertraline on different days of the study for rs4795541 of the SLC6A4 gene

Показатель	генотипы		p	генотипы		p	генотипы		p	p (для 3 групп)	p _Ф (для 3 групп)
	L/L	L/S		L/S	SS		S/S	L/L			
HADS0	14 [10;16]	12 [10;17]	0,623	12 [10;17]	6 [2,5;11,5]	0,002	6 [2,5;11,5]	14 [10;16]	0,001	0,003	0,012
HADS14	12 [10;14]	10 [10;12]	0,026	10 [10;12]	10,5 [5;12]	0,611	10,5 [5;12]	12 [10;14]	0,072	0,041	0,084
HADS28	8 [7;10]	8 [5;8]	0,001	8 [5;8]	7 [3,5;7,5]	0,144	7 [3,5;7,5]	8 [7;10]	0,002	< 0,001	< 0,001
HADS42	6 [3;8]	4 [2;7]	0,051	4 [2;7]	4 [1,5;7,5]	0,919	4 [1,5;7,5]	6 [3;8]	0,25	0,126	0,198
HADSA0	10 [10;16]	10 [9;18]	0,458	10 [9;18]	15 [9;16]	0,839	15 [9;16]	10 [10;16]	0,475	0,756	0,778
HADSA14	10 [10;13]	10 [8;12]	0,142	10 [8;12]	11 [6;12,5]	0,92	11 [6;12,5]	10 [10;13]	0,589	0,361	0,436
HADSA28	8 [6,5;8]	8 [4;8]	0,051	8 [4;8]	8,5 [4;10]	0,091	8,5 [4;10]	8 [6,5;8]	0,435	0,076	0,144
HADSA42	5 [3;8]	4 [2;6]	0,038	4 [2;6]	5 [1,5;10,5]	0,362	5 [1,5;10,5]	5 [3;8]	0,929	0,124	0,198
HDRS0	30 [17;43]	37 [19;43]	0,391	37 [19;43]	19 [8;30]	0,006	19 [8;30]	30 [17;43]	0,006	0,011	0,033
HDRS14	24 [14;43]	27 [15;32]	0,807	27 [15;32]	13 [7,5;17]	0,002	13 [7,5;17]	24 [14;43]	0,001	0,003	0,012
HDRS28	19 [9;29]	17 [7;19]	0,182	17 [7;19]	8 [3,5;9,5]	0,004	8 [3,5;9,5]	19 [9;29]	< 0,001	0,001	0,008
HDRS42	14 [6;15]	6 [3;13]	0,001	6 [3;13]	5 [1;11]	0,420	5 [1;11]	14 [6;15]	0,012	0,002	0,012
BDI0	19 [18;37]	18 [17;41]	0,130	18 [17;41]	15 [3;42]	0,687	15 [3;42]	19 [18;37]	0,375	0,289	0,368
BDI14	20 [17;29]	18 [13;27]	0,019	18 [13;27]	22 [12;32]	0,229	22 [12;32]	20 [17;29]	0,659	0,062	0,121
BDI28	10 [9;21]	9 [5;15]	0,012	9 [5;15]	6,5 [1;15,5]	0,481	6,5 [1;15,5]	10 [9;21]	0,076	0,022	0,051
BDI42	8 [4;10]	6 [1;8]	0,038	6 [1;8]	5,5 [1;17]	0,687	5,5 [1;17]	8 [4;10]	0,535	0,133	0,202
MADRS0	30 [22;36]	31,5 [24;38]	0,866	31,5 [24;38]	18 [4;45]	0,132	18 [4;45]	30 [22;36]	0,132	0,314	0,393
MADRS14	30 [18;34]	23 [16;30]	0,130	23 [16;30]	20 [10;31]	0,451	20 [10;31]	30 [18;34]	0,184	0,198	0,267
MADRS28	14 [12;22]	10 [4,5;15]	0,004	10 [4,5;15]	8 [3;15]	0,278	8 [3;15]	14 [12;22]	0,017	0,004	0,013
MADRS42	8 [0;14]	2 [0;6]	0,030	2 [0;6]	1 [0;15]	0,578	1 [0;15]	8 [0;14]	0,322	0,098	0,181
BAI0	30 [10;35]	31 [14;35]	0,935	31 [14;35]	17 [2,5;38]	0,271	17 [2,5;38]	30 [10;35]	0,133	0,376	0,446
BAI14	30 [13;34]	31 [11;34]	1,000	31 [11;34]	13,5 [8;27]	0,270	13,5 [8;27]	30 [13;34]	0,093	0,323	0,397
BAI28	20 [6;22]	14 [5;21]	0,292	14 [5;21]	10,5 [4,5;16]	0,315	10,5 [4,5;16]	20 [6;22]	0,051	0,152	0,226
BAI42	10 [2;20]	4 [3;12]	0,089	4 [3;12]	2,5 [0;8,5]	0,107	2,5 [0;8,5]	10 [2;20]	0,010	0,02	0,048

Примечания: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.
Notes: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

гена *TPH1* с эффективностью пароксетина у больных европейцев с униполярной депрессией, вместе с плацебо или пиндололом в двойном слепом тесте в течение 4 недель, была выявлена связь генотипов *rs7997012*A/A* и *rs7997012*A/C* с низкой эффективностью пароксетина, по сравнению с *rs7997012*C/C*. Напротив, в группе, принимавшей пиндолол, такой разницы не наблюдалось. В ходе исследования было установлено, что такие факторы, как пол, наличие или отсутствие психических расстройств, степень выраженности депрессивных симптомов и концентрация пароксетина в плазме крови не оказывают влияния на результат [10].

Результаты ряда других исследований показали, что уровень ремиссии при лечении циталопрамом был хуже у пациентов с БДР с генотипами *rs7997012*A/A* и *rs7997012*A/C*, чем у пациентов с генотипом *rs7997012*C/C*. Учёные предполагают, что ген *TPH1* вероятно является модулятором антидепрессивной активности, особенно, в случаях лечения ремиссии [8, 11].

В результате данного исследования, можно предположить, что в качестве маркера низкой эффективности терапии сертралином, можно рассматривать генотип *rs4795541*L/L* гена *SLC6A4*.

Напротив, некоторыми научными коллективами была выявлена ассоциация генотипа *rs4795541*S/S* с меньшей эффективностью СИОЗС и повышенным риском развития нежелательных побочных реакций по сравнению с генотипами гомозиготными или гетерозиготными по аллелю *rs4795541*L* [3, 4, 12–15]. Метаанализ, включивший данные 1435 европейцев, продемонстрировал более низкие показатели ремиссии и эффективности СИОЗС у носителей аллеля *rs4795541*S* [16]. В тоже время, в результате ряда других исследований [17, 18], включая STAR*D, крупнейшее на сегодняшний день исследование по размеру выборки [17–19], ассоциации данного ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* с ответом на СИОЗС не выявлено. Вероятно, в основе этого могут лежать этнические различия изучаемых групп [3, 5].

Известно, о различиях в частоте встречаемости аллеля *rs4795541*S* в разных популяциях. Так, если в европейских популяциях аллель *rs4795541*S* встречается с частотой равной 35–50 %, то в азиатских популяциях она повышается до 72–82 % [5]. Таким образом, изучение данного полиморфного варианта в азиатских популяциях на небольших выборках может оказаться недостаточным для обнаружения более тонкого эффекта.

Противоречивость полученных результатов, помимо этнической принадлежности индивидов, может быть связана с классом антидепрессантов, а также с критериями включения и исключения и основными характеристиками исследуемых выборок больных, которые требуют дальнейших исследований. Так, по данным метаанализа была обнаружена ассоциация аллеля *rs4795541*L* с лучшим ответом и более длительной ремиссией при приёме СИОЗС у европейцев, а у азиатов не установлена, что вероятно, может быть связано с разной частотой аллеля *rs4795541*L* в этих популяциях. Частота аллеля *rs4795541*L* у европейцев колебалась от 50 до 70 % в большинстве включённых исследований в данный метаанализ, что аналогично предыдущим исследованиям [20]. Согласно результатам другого метаанализа взаимосвязи ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* с эффективностью СИОЗС, в котором были проанализированы 33 исследования, было установлено, что прогностическая значимость данного полиморфизма для азиатской популяции низка [21].

Ограничения исследования / Limitations of the study

Необходимо отметить, что данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, исследование является пилотным и выполнено на небольшом количестве пациентов. Второе ограничение связано с этнической принадлежностью пациентов, проживающих в Республике Башкортостан. Полученные результаты нельзя экстраполировать напрямую на всех пациентов и при внедрении персонализированных программ к фармакотерапии следует учитывать этнические особенности в частоте полиморфных вариантов.

Заключение / Conclusion

Впервые, в подтверждении гипотезы о том, что полиморфные варианты генов *SLC6A4* и *TPH1* могут являться предикторами ответа на СИОЗС, показан фармакогенетический эффект полиморфных вариантов *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1* у больных с тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан. Результаты исследования являются предварительными, необходимо проведение исследования на больших выборках, а также на выборках из других регионов РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Гареева А. Э. — разработка дизайна экспериментального исследования, интерпретация результатов, написание текста рукописи; *Бородина Л. С., Михайлова Е. Г.* — сбор и систематизация данных; *Поздняков С. А.* — проведение генотипирования; *Тимербулатов И. Ф.* — организация сбора фактического материала, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00378, <https://rscf.ru/project/24-25-00378/>.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Gareeva AE — development of the design of the experimental study, interpretation of the results, writing the text of the manuscript; *Borodina LS, Mikhailova EG* — data collection and systematization; *Pozdnyakov SA* — genotyping; *Timerbulatov IF* — organization of the collection of factual material, editing, final approval of the manuscript.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00378, <https://rscf.ru/project/24-25-00378/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гареева Анна Эмировна — к. м. н., д. б. н., доцент, в. н. с. лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация; профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; в. н. с. лаборатории перспективных медицинских проектов, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>

РИНЦ SPIN-код: 3336-9953

Бородина Лирида Сагитовна — врач-психиатр-нарколог ГБУЗ РКНД МЗ РБ, Уфа, Российская Федерация

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5116-0790>

Михайлова Елена Геннадиевна — врач-психиатр-нарколог, заведующая отделением ГБУЗ РКНД МЗ РБ, Уфа, Российская Федерация

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2136-2931>

РИНЦ SPIN-код: 5017-0200

Поздняков Сергей Александрович — младший научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: segeus@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-6637>

ABOUT THE AUTHORS

Anna E. Gareeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics UFRC RAS, Ufa, Russian Federation; Professor of the Department of Narcology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Advanced Medical Projects, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>

RSCI SPIN code: 3336-9953

Lirida S. Borodina — psychiatrist-narcologist, Republican Clinical Narcological Dispensary MOH Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5116-0790>

Elena G. Mikhailova — psychiatrist-narcologist, head of department Republican Clinical Narcological Dispensary MOH Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2136-2931>

RSCI SPIN code: 5017-0200

Sergei A. Pozdnyakov — Junior Researcher Moscow Scientific and Practical Center for Narcology, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

e-mail: segeus@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-6637>

Тимербулатов Ильгиз Фаритович — д. м. н., доцент, главный врач ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева» Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой наркологии, профессор кафедры психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>
РИНЦ SPIN-код: 4176-5922

Ilgiz F. Timerbulatov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician, Central Clinical Psychiatric Hospital named FA Usoltseva, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Narcology, Professor of the Department of Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Faculty of Medicine; Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named NA Semashko FSBEI HE «ROSUNIMED» of MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>
RSCI SPIN code: 4176-5922

Список литературы / References

1. Botton MR, Yang Y, Scott ER, et al. Phased Haplotype Resolution of the SLC6A4 Promoter Using Long-Read Single Molecule Real-Time (SMRT) Sequencing. *Genes (Basel)*. 2020 Nov 12;11(11):1333. doi: 10.3390/genes11111333.
2. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy*. 2017 Sep;37(9):1089-1104. doi: 10.1002/phar.1978.
3. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021 Dec 9;11(12):1334. doi: 10.3390/jpm11121334.
4. Brunoni AR, Carracedo A, Amigo OM, et al. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Braz J Psychiatry*. 2020 Apr;42(2):128-135. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0620.
5. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Mar;36(2):87-113. doi: 10.1503/jpn.100059.
6. Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018 Jun 29;11:113-119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
7. Serretti A, Cusin C, Rossini D, et al. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Aug 15;129B(1):36-40. doi: 10.1002/ajmg.b.30027.
8. Ham BJ, Lee BC, Paik JW, et al. Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):104-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.001.
9. Secher A, Bukh J, Bock C, et al. Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Jul;24(4):199-203. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832d6be2.
10. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, et al. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Oct;11(5):375-80. doi: 10.1016/s0924-977x(01)00113-4.
11. Arias B, Fabbri C, Gressier F, et al. TPH1, MAOA, serotonin receptor 2A and 2C genes in citalopram response: possible effect in melancholic and psychotic depression. *Neuropsychobiology*. 2013;67(1):41-7. doi: 10.1159/000343388.
12. Calabrò M, Fabbri C, Crisafulli C, et al. The serotonin transporter and the activity regulated cytoskeleton-associated protein genes in antidepressant response and resistance: 5-HTTLPR and other variants. *Hum Psychopharmacol*. 2018 Nov;33(6):e2682. doi: 10.1002/hup.2682.
13. Huezó-Díaz P, Uher R, Smith R, et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*. 2009 Jul;195(1):30-8. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062521.
14. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998 Nov;3(6):508-11. doi: 10.1038/sj.mp.4000425.
15. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Feb;20(1):105-7. doi: 10.1097/00004714-200002000-00021.
16. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar;12(3):247-57. doi: 10.1038/sj.mp.4001926.
17. Wilkie MJ, Smith G, Day RK, et al. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogenomics J*. 2009 Feb;9(1):61-70. doi: 10.1038/sj.tpj.6500491.
18. Poland RE, Lesser IM, Wan YJ, et al. Response to citalopram is not associated with SLC6A4 genotype in African-Americans and Caucasians with major depression. *Life Sci*. 2013 May 30;92(20-21):967-70. doi: 10.1016/j.lfs.2013.03.009.
19. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul;64(7):783-92. doi: 10.1001/archpsyc.64.7.783.
20. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, et al. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2004 May;9(5):433-41. doi: 10.1038/sj.mp.4001488.
21. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;22(4):239-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.



Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 и их ассоциация с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с хронической ревматической болезнью сердца

Георгиева К. С., Павлова С. И.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пациентам с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) часто требуется назначение варфарина, индивидуальная чувствительность к которому определяется полиморфизмами генов CYP2C9 и VKORC1. Применение варфарина ассоциировано с кальцинозом артериальных сосудов, что объясняют ингибированием матричного белка MGP. Это может быть значимым при ХРБС, характерным признаком которой является кальциноз клапанов сердца.

Цель. Изучение полиморфизмов CYP2C9 (C430T и A1075C), VKORC1 (–1639G>A) и их ассоциации с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС, получающих варфарин.

Методы. В исследование включены пациенты, соответствующие критериям: 18–80 лет, подтверждённая ХРБС, терапия варфарином, самоидентификация как этнического чуваша. Кальциноз клапанов подтверждали эхокардиографией. Генотипирование выполняли методом ПЦР.

Результаты. Частота аллеля А гена VKORC1 (–1639G>A) составила 48,60 %, аллеля Т (CYP2C9*2) — 10,15 %, а аллеля С (CYP2C9*3) — 4,05 %. Кальциноз клапанов сердца был выявлен у 75,7 % обследованных: наиболее часто поражались аортальный (50 %) и митральный (45,9 %) клапаны, тогда как трёхстворчатый клапан вовлекался реже (4,1 %). Статистический анализ продемонстрировал достоверную ассоциацию между гомозиготным носительством аллеля А VKORC1 (–1639G>A) и развитием кальциноза аортального клапана ($p = 0,023$), при этом разница между группами АА и GА также достигла статистической значимости ($p = 0,021$).

Заключение. Выявление генетических вариантов VKORC1, а также связь носительства аллеля А в гомозиготной форме с кальцинозом клапанов у пациентов с ХРБС, получающих терапию варфарином, может помочь в персонализации антикоагулянтной терапии, учитывающей как риски гипокоагуляции, так и возможное прогрессирование кальциноза клапанов сердца.

Ключевые слова: фармакогенетика; чуваш; варфарин; кальциноз; хроническая ревматическая болезнь сердца; полиморфизмы

Для цитирования:

Георгиева К. С., Павлова С. И. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 и их ассоциация с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с хронической ревматической болезнью сердца. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):17–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-17-23>. EDN: BXYGEA.

Поступила: 11.01.2025. В доработанном виде: 15.02.2025. Принята к печати: 20.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025..

Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes and their association with calcification of heart valves in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease

Ksenia S. Georgieva, Svetlana I. Pavlova

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Abstract

Relevance. Patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) often require warfarin, individual sensitivity to which is determined by polymorphisms of the CYP2C9 and VKORC1 genes. Warfarin use is associated with arterial calcification, which is explained by inhibition of the matrix protein MGP. This may be significant in CRHD, a characteristic feature of which is calcification of the heart valves.

Objective. To study the polymorphisms of CYP2C9 (C430T and A1075C), VKORC1 (–1639G>A), and their association with calcification of the heart valves in Chuvash patients with CRHD receiving warfarin.

Methods. The study included patients meeting the following criteria: 18–80 years old, confirmed CRHD, warfarin therapy, self-identification as an ethnic Chuvash. Calcification of the valves was confirmed by echocardiography. Genotyping was performed by PCR.

Results. The frequency of the A allele of the VKORC1 gene (–1639G>A) was 48.60%, the T allele (CYP2C9*2) — 10.15%, and the C allele (CYP2C9*3) — 4.05%. Calcification of the heart valves was detected in 75.7% of the examined patients: the aortic (50 %) and mitral (45.9 %) valves were most often affected, while the tricuspid valve was involved less often (4.1%). Statistical analysis demonstrated a significant association between homozygous carriage of the VKORC1 (–1639G>A) allele A and the development of aortic valve calcification ($p = 0.023$), while the difference between the AA and GA groups also reached statistical significance ($p = 0.021$).

Conclusion. Identification of VKORC1 genetic variants, as well as the association of carriage of the A allele in homozygous form with valve calcification in patients with CRHD receiving warfarin therapy, can help in personalizing anticoagulant therapy, taking into account both the risks of hypocoagulation and the possible progression of heart valve calcification.

Keywords: pharmacogenetics; Chuvash; warfarin; calcinosis; chronic rheumatic heart disease; polymorphisms

For citations:

Georgieva KS, Pavlova SI. Polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* genes and their association with calcification of heart valves in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):17–23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-17-23>. EDN: BXYGEA.

Received: 11.01.2025. **Revision received:** 15.02.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) представляет собой патологический процесс, характеризующийся прогрессирующими структурными изменениями сердечных клапанов, возникающими вследствие перенесённой острой ревматической лихорадки. Особенностью данного заболевания являются поствоспалительные краевые фиброзные изменения створок клапанов с развитием деформации и утраты клапанной функции. Морфологические проявления могут включать не только фиброз, но и кальцификацию тканей клапанов сердца (особенно митрального и аортального). В результате таких изменений формируются характерные деформации клапанов: митральный стеноз и/или регургитация, а также аортальный стеноз, что способствует нарушению гемодинамики и существенно ухудшает качество жизни пациентов, нередко требует хирургического вмешательства.

Высокий риск тромбоэмболических осложнений, обусловленный наличием возможных патологических состояний, таких как фибрилляция предсердий, венозный тромбоз и имплантация искусственных клапанов сердца, обуславливает необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ХРБС. Варфарин остаётся наиболее часто назначаемым антикоагулянтом при ХРБС, а в случае наличия механических клапанов является безальтернативным. Важнейшую роль в эффективности и безопасности терапии варфарином играют генетические вариации, в первую очередь, полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Ген *CYP2C9* кодирует фермент цитохрома P450, являющийся ключевым участником метаболизма варфарина. Носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциировано с уменьшением каталитической активности фермента, что ведёт к замедленному метаболизму варфарина. В результате этого повышается вероятность возникновения кровотечений при стандартных дозировках [1, 2].

Ген *VKORC1* кодирует витамин–К–эпоксидредуктазу — мишень варфарина, играющую ключевую роль в восстановлении витамина К. В частности, *VKORC1* катализирует редукцию эпоксидной формы витамина К, образующейся в ходе γ -карбоксилирования белков, превращая её в активную гидрохиноновую форму. Благодаря этой функции *VKORC1* обеспечивает непрерывность цикла витамина К, что критически важно для посттрансляционной модификации ряда белков,

включая не только факторы свёртывания крови, но и Gla-белки матрикса, такие как остеокальцин и MGP. Таким образом, генетические вариации *VKORC1* могут оказывать влияние не только на систему коагуляционного гемостаза, но и процессы кальцификации различных тканей [3].

Распространённость аллелей *VKORC1* существенно варьирует в этнических группах [4–22]. Эти различия имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют предсказывать индивидуальную дозу антикоагулянтов, тем самым минимизировать риск кровотечений. Кроме того, было продемонстрировано, что T-аллель полиморфизма *VKORC1* (1173C>T) связан со значительно более высоким риском кальцификации стенки аорты у представителей белой расы [23]. В связи с чем, нами была выдвинута гипотеза о возможной взаимосвязи развития кальцификации сердечных клапанов с носительством полиморфизмов гена *VKORC1* (–1639G>A).

По результатам Всероссийской переписи населения за 2020 г. 0,82 % составляет популяция чувашей и занимает пятое место по численности в России [24], однако, сведения о генетическом статусе чувашей ограничены. В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования стало изучение полиморфизмов генов *CYP2C9* (C430T и A1075C), *VKORC1* и их ассоциации с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: 1) выявить частоту встречаемости полиморфных аллелей среди пациентов–чувашей с ХРБС; 2) изучить распространённость кальциноза клапанного аппарата среди пациентов–чувашей с ХРБС; 3) изучить ассоциацию носительства полиморфизмов исследуемых генов с кальцинозом клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное исследование на базе бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии (БУ «РКД» МЗ ЧР) с мая 2023 г. по декабрь 2024 г. В исследование были включены пациенты чувашской популяции, поступившие в стационар с основным диагнозом «ХРБС». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР (АУ «РКОД», выписка из протокола № 5

от 23.05.2023 г.). От всех пациентов предварительно получено информированное согласие на участие в исследовании, а также на забор и сохранение биоматериала. Этническая принадлежность определялась путём самоотнесения с помощью оценки генеалогии участника исследования в двух и более поколениях, и отсутствия межэтнических браков. Были разработаны критерии включения и исключения из исследования. Критериями включения в исследование явились:

- самоотнесение к этническому чувашу;
- наличие оперированного дегенеративного порока клапана/клапанов сердца или ХРБС;
- терапия варфарином;
- стационарное лечение в БУ «РКД» МЗ ЧР;
- возраст пациентов 18–80 лет.

Критериями исключения явились:

- самоидентификация себя не как пациента чувашской этнической группы;
- хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 30 %;
- хроническая болезнь почек 5 стадии;
- декомпенсированная печёночная недостаточность;
- злокачественное новообразование 3–4 клинической группы с наличием отдалённых метастазов, лимфопролиферативные заболевания;
- септическое состояние пациента / острый инфекционный процесс;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- болезни накопления (в т. ч. амилоидоз);
- возраст старше 80 лет, младше 18 лет;
- дисциркуляторная энцефалопатия 3 степени и/или психические заболевания;
- беременность.

Для выявления кальциноза клапанов сердца у всех пациентов, включённых в исследование, проводили анализ результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, проводимых на базе БУ «РКД».

Генотипирование проводили на базе АУ «РКОД». Материалом для определения полиморфизмов послужили 4 мл венозной крови пациента, собранные из локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. В рамках исследования осуществлялось выделение ДНК и определение полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого использовался амплификатор «Dtlite» (ООО «НПО ДНК–Технология», Россия) и набор реагентов «ФармакоГенетика Варфарин» (регистрационный номер ФСР 2010/08633 от 01.07.24, ООО «НПО ДНК–Технология», Россия). В комплект входили 48 тестов, Taq–АТ–полимераза, минеральное масло, ПЦР–буфер и пробирки с исследуемыми полиморфизмами — *CYP2C9 (C430T и A1075C)*, *VKORC1*.

Методика предусматривала одновременное выявление двух аллельных вариантов каждого полиморфизма в одной реакции. Извлечение ДНК выполнялось

согласно инструкции к набору реагентов, при этом использовался комплект для выделения нуклеиновых кислот из биологических образцов «ПРОБА–РАПИД–ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК–Технология», Россия). Для каждого полиморфизма подготавливали необходимое число пробирок, которые затем встряхивали с амплификационной смесью и центрифугировали в течение 3 секунд на микроцентрифуге Вортекс. В каждую пробирку добавляли по 20 мкл амплификационной смеси, приготовленной из смеси ПЦР–буфера и ТехноTaq MAX–АТ полимеразы в соотношении 10 мкл и 0,5 мкл соответственно. После перемешивания смесь центрифугировали. В каждую пробирку добавляли 10 мкл подготовленной ДНК–образца и 20 мкл минерального масла для исключения перекрёстной контаминации, после чего снова центрифугировали. Затем в каждую реакционную пробирку добавляли по 5 мкл ДНК–образца, после чего проводилось повторное центрифугирование. В качестве контроля использовали 5 мкл отрицательного образца. Все пробирки помещали в блок амплификатора «Dtlite», где запускалась программа RealTime PCR, автоматизирующая проведение реакции. В рамках программы осуществлялась начальная денатурация при 95 °С в течение 3 мин., после чего выполнялись 40 циклов: денатурация при 95 °С — 15 секунд и отжиг при 63 °С — 40 секунд. После завершения реакции регистрировались результаты. По итогам исследования для каждого участника составлялось заключение с определением генотипов для полиморфизмов *CYP2C9 (C430T и A1075C)*, *VKORC1*.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков в случае нормального распределения представлено в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), в качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), и в виде медианы с указанием 25 и 75 перцентилей ($Me [Q1; Q3]$) — при распределении отличным от нормального. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U–критерия Манна–Уитни, а сравнение трёх и более групп — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия хи–квадрат Пирсона. Апостери-

орные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

Результаты / Results

В исследование включены 74 пациента чувашской национальности с ХРБС, наблюдавшихся в БУ «РКД» г. Чебоксары в период с мая 2023 г. по февраль 2024 г. Средний возраст участников исследования составил 66,4 лет (Q1–Q3: 62,00–70,75 лет). Большинство пациентов были женского пола, их доля достигала 62,2 % ($n = 46$). В качестве сопутствующей патологии у всех обследованных была выявлена гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность, более 70 % имели фибрилляцию предсердий и гиперлипидемию. Механические протезы одного или нескольких сердечных клапанов имели более 75 % пациентов [25]. Часто выявлялся стеноз митрального клапана — у 77 % обследованных, стеноз аортального клапана диагностирован у 59,5 %, а стеноз трёхстворчатого клапана — у 18,9 %. Практически у всех участников исследования встречался кальциноз или утолщение клапанов сердца (табл. 1), нередко фиксировались поражения сразу нескольких клапанов.

Таблица 1

Частота встречаемости кальциноза клапанного аппарата сердца у исследуемых пациентов—чувашей с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 74$)

Table 1

The incidence of calcification of the valve apparatus of the heart in the studied patients—Chuvash with chronic rheumatic heart disease ($n = 74$)

Кальциноз клапанов сердца	n	%	95 % ДИ
Аортальный / Митральный / Трёхстворчатый	56	75,7	64,3–84,9
Аортальный	37	50,0	38,1–61,9
Митральный	34	45,9	34,3–57,9
Трёхстворчатый	3	4,1	0,8–11,4

Полученные результаты фармакогенетического тестирования (табл. 2) соответствовали ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга, $p > 0,05$ ($CYP2C9^*2$: $\chi^2 = 0,941$, $p = 0,332$; $CYP2C9^*3$: $\chi^2 = 0,132$, $p = 0,716$; $VKORC1$: $\chi^2 = 0,51$, $p = 0,821$; $CYP4F2$: $\chi^2 = 0,560$, $p = 0,454$), что свидетельствует о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции.

В рамках проведённого фармакогенотипирования по гену $VKORC1$ (–1639 G>A, $rs9923231$) доминировал гетерозиготный вариант GA, встречавшийся у 48,6 % исследуемых ($n = 36$), в то время как гомозиготный аллель AA был обнаружен у 24,3 % ($n = 18$), а «дикий» ген — у 27 % ($n = 20$). Таким образом, частота аллеля A по этому гену составила 48,6 % среди пациентов—чувашей с ХРБС.

Носительство полиморфизмов генов у пациентов—чувашей с хронической ревматической болезнью сердца ($n = 74$)

Table 2

Carriage of gene polymorphisms in Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease ($n = 74$)

Ген и его варианты	Количество пациентов-чувашей (<i>n</i>) и доля (%) носителей варианта гена		
	<i>n</i>	%	95 % ДИ
CYP2C9*2: 430 C>T			
CC	59	79,7	68,8–88,2
CT	15	20,3	11,8–31,2
TT	не выявлено		
Минорный аллель T	10,15 %		
CYP2C9*3: A>C			
AA	68	91,9	83,2–97,0
AC	6	8,1	3,0–16,8
CC	не выявлено		
Минорный аллель C	4,05 %		
VKORC1: –1639 G>A			
GG	20	27,0	17,4–38,6
GA	36	48,6	36,9–60,6
AA	18	24,3	15,1–35,7
Минорный аллель A	48,6 %		

При исследовании носительства вариантов $CYP2C9^*2$ (430 C>T, $rs1799853$) выяснилось, что у 79,7 % ($n = 59$) пациентов отсутствовали полиморфные варианты, а у 20,3 % ($n = 15$) выявлены гетерозиготные формы CT. Аналогично, при анализе варианта $CYP2C9^*3$ (A>C, $rs1057910$) более чем у 91,9 % ($n = 68$) пациентов фиксировали «дикий» ген, тогда как гетерозиготный вариант AC был обнаружен у 8,1 % ($n = 6$). Следует отметить, что гомозиготных полиморфизмов по этим двум генам выявлено не было.

Дальнейший анализ включал изучение возможных ассоциаций между наличием полиморфных аллелей изучаемых генов и сопутствующими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и экстрасистолия. Статистически значимых связей обнаружено не было. Внимание привлекла ассоциация между носительством полиморфизма гена $VKORC1$ и наличия кальциноза сердечных клапанов у пациентов—чувашей с ХРБС. Так, достоверно чаще ($p = 0,014$, $p_{AA-GA} = 0,030$) встречался кальциноз клапанного аппарата у гомозиготных носителей аллеля A, чем у гетерозиготных или при отсутствии аллеля A (рис. 1).

В дальнейшем более подробное изучение продемонстрировало наличие связи гомозиготного носительства аллеля AA $VKORC1$ (–1639G>A) с кальцинозом аортального клапана ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$),

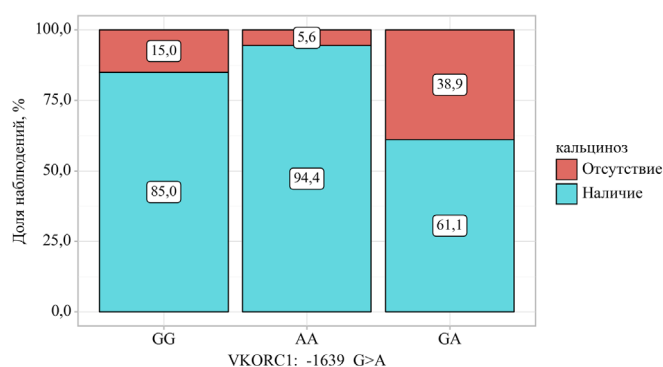


Рис. 1. Связь гомозиготного носительства аллеля AA *VKORC1* (–1639G > A) и кальциноза клапанов сердца у пациентов–чувашей с ХРБС ($n = 74$)

Fig. 1. Association between homozygous carriage of the AA allele of *VKORC1* (–1639G>A) and calcification of heart valves in Chuvash patients with CRHD ($n = 74$)

но не митрального клапана ($p = 0,030$, $p_{GG-GA} = 0,025$), тогда как достоверных ассоциаций с кальцинозом трёхстворчатого клапана выявлено не было ($p = 0,860$) (рис. 2).

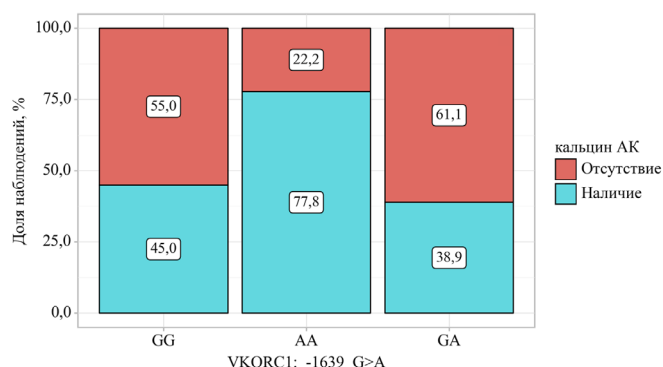


Рис. 2. Связь носительства полиморфизмов гена *VKORC1* (–1639G>A) и кальциноза аортального клапанов сердца ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$) у пациентов – чувашей с ХРБС ($n = 74$).

Fig. 2. Associations between the carriage of *VKORC1* gene polymorphisms (–1639G>A) and calcification of the aortic valves of the heart ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$) in chuvash patients with CRHD ($n = 74$).

Сокращение: кальцин АК — кальциноз аортального клапана.
Abbreviation: кальцин АК — aortic valve calcification.

Обсуждение / Discussion

Проведено проспективное исследование, которое включило 74 пациента чувашского этноса с диагнозом ХРБС, по гендерному составу преобладали женщины. Несмотря на то, что у 24,3 % пациентов протезы клапанов отсутствовали, все пациенты имели показания к антикоагулянтной терапии и получали варфарин в связи с риском тромбоза.

Хорошо известно, что чувствительность к варфарину в значительной степени связана с полиморфизмами генов *VKORC1* и *CYP2C9*, носительство которых имеют этнические и географические различия [5–23]. Литературные данные свидетельствуют о том, что минорный аллель А полиморфного варианта гена *VKORC1* (–1639G>A) очень часто (более 90 % населения) выявляется в Японии и Китае (династия Хань) [4–7], и, наоборот сравнительно редко встречается среди населения чернокожих американцев и индейцев [21].

В настоящем исследовании полиморфизмы гена *VKORC1* (–1639G>A) среди пациентов–чувашей с ХРБС встречались нередко. Результаты анализа продемонстрировали, что гетерозиготный статус GA встречался у половины участников (48,6 %), гомозиготная форма AA — у 18 %, а «дикий» вариант — у 27 %. В целом, частота минорного аллеля А гена *VKORC1* в чувашской популяции составила 48,6 %, что сопоставимо с данными для населения Аргентины, Сирии, Египта, Турции и Италии [9, 10, 13, 16, 19], где частота встречаемости А аллеля составила от 47 до 56 %.

Среди генетических факторов, повышающих чувствительность к варфарину, также большое клиническое значение имеет носительство генетических вариантов *CYP2C9*. В рамках проведённого генотипирования на носительство *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 у пациентов–чувашей с ХРБС продемонстрировано доминирование «диких» вариантов генов — 79,7 и 91,9 % над полиморфными, при этом гомозиготных полиморфизмов выявлено не было.

Отметим, что все пациенты–чуваше с ХРБС, включенные в исследование, получали антикоагулянт варфарин. Фармакодинамика этого антикоагулянта направлена на ингибирование фермента *VKORC1*. Таким образом, варфарин препятствует посттрансляционной модификации различных белков, зависящих от витамина К: может нарушать активацию не только факторов свертывания в печени, но и матриксного Gla-белка (MGP), который является мощным ингибитором кальцификации сосудов [23]. С одной стороны носительство полиморфизмов *VKORC1* повышает антикоагулянтный эффект варфарина, но с другой стороны возможно предположить, что это может быть фактором развитием кальциноза как сосудов эластического типа, так и связанными с ними клапанами сердца, которые поражаются при ХРБС.

Данные, полученные в ряде экспериментальных и клинических исследований, свидетельствуют, что снижение активности фермента *VKORC1*, может влиять на процессы кальцификации стенок сосудов. Например, исследование на крысах показало, что применение варфарина вызывает значительное увеличение концентрации кальция в тканях сосудов эластического типа, включая аорту [26]. При этом диета богатая витамином К1 замедляла прогрессирования кальциноза. Генетически обусловленное снижение активности *VKORC1* также ассоциировалось с кальцификацией сосудов. Так,

выявлена ассоциация между наличием полиморфного Т-аллеля *VKORC1* (1173 С>Т) и повышенным риском кальцификации аорты у представителей европеоидной расы [13]. Носители этого аллеля демонстрировали на 19 % более высокий риск развития кальциноза по сравнению с носителями «дикого» типа. Патогенетически это может быть связано с ингибированием образования активного MGP, способствует накоплению кальция в стенках сосудов и клапанах, что клинически проявляется в развитии кальциноза [25–28].

Практически все обследованные нами пациенты-чувашки с ХРБС имели признаки кальциноза и/или утолщения сердечных клапанов по результатам ЭхоКГ и УЗИ. В связи с этим был проведён анализ взаимосвязи носительства полиморфных вариантов изучаемых генов с наличием кальциноза клапанов сердца. Статистически значимая ассоциация кальциноза клапанов была выявлена с исследуемым полиморфизмом *VKORC1*, но не *CYP2C9*. В рамках проведенного исследования нами выявлена значимая связь между носительством гомозиготного полиморфизма гена *VKORC1* (*G1639A*) и кальцинозов клапанов сердца, а также кальцинозом аортального клапана, но не других клапанов по отдельности.

Таким образом, наши данные могут свидетельствовать, что генетически обусловленное снижение активности *VKORC1* может быть связано с повышенным риском кальциноза клапанов (преимущественно аортального) у пациентов, принимающих варфарин. Эти результаты дополнительно подчеркивают важность учета генетических и фармакологических факторов при клинической оценке сосудистых кальцинозов и могут

иметь значение для разработки индивидуализированных стратегий антикоагулянтной терапии пациентов с ХРБС.

Ограничения исследования / Study limitation

Объём выборки настоящего исследования следует признать недостаточным. Однако несмотря на то, что в исследовании приняли участие лишь 74 пациента, результаты фармакогенетического тестирования соответствовали ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга, что свидетельствует о возможной экстраполяции выводов на популяцию.

Основные выводы / Conclusion

1. Среди пациентов чувашской популяции с ХРБС частота встречаемости аллеля А полиморфного гена *VKORC1* (–1639G>A) составила 48,60 %, аллеля Т *CYP2C9*2* — 10,15 % и аллеля С *CYP2C9*3* — 4,05 %. Гомозиготные полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* среди пациентов-чувашек с ХРБС выявлены не были.

2. У 75,7 % пациентов с ХРБС был диагностирован кальциноз какого-либо сердечного клапана, чаще всего встречался кальциноз аортального (50 %) и митрального (45,9 %), реже — трёхстворчатого (4,1 %) клапана.

1. Среди гомозиготных носителей аллеля А гена *VKORC1* (–1639G>A) пациентов чувашского этноса с ХРБС чаще наблюдаются кальциноз клапанов сердца. Выявлена достоверная связь между гомозиготным носительством минорного аллеля А гена *VKORC1* (–1639G>A) и кальцинозом аортального клапана сердца ($p = 0,023$, $p_{AA-GA} = 0,021$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Георгиева К. С. — разработка стиля исследования, работа с пациентами, сбор материала для исследования, статистическая обработка, написание текста; Павлова С. И. — разработка стиля исследования, редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Georgieva KS — development of the research style, work with patients, collection of research material, statistical processing, and writing the text; Pavlova SI — development of the research style, editing of the text, and final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Георгиева Ксения Сергеевна — ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» Чебоксары, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>

РИНЦ SPIN-код: 1003-0910

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia S. Georgieva — Assistant Professor of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Biochemistry, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>

RSCI SPIN code: 1003-0910

Павлова Светлана Ивановна — заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» Чебоксары, Российская Федерация
e-mail: flavonoid@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>
РИНЦ SPIN-код: 3184-7363

Svetlana I. Pavlova — Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Biochemistry, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation
e-mail: flavonoid@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>
RSCI SPIN code: 3184-7363

Список литературы / References

1. Прикладная фармакогенетика: Монография / Под ред. Д.А. Сычева. М. Тверь: ООО Издательство «Триада», 2021. [Prikladnaya farmakogenetika: Monografiya / Ed by DA Sycheva Moscow. Tver': ООО Izdatel'stvo "Triada", 2021. (In Russ.)].
2. Teh LK, Langmia IM, Fazleen Haslinda MH, et al. Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Apr;37(2):232-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01262.x.
3. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Aug;25(8):1629-33. doi: 10.1161/01.ATV.0000173313.46222.43.
4. Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, et al. Frequency of Common VKORC1 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Mar;24(2):323-329. doi: 10.1177/1076029616680478.
5. Yoshizawa M, Hayashi H, Tashiro Y, et al. Effect of VKORC1-1639 G>A polymorphism, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients. *Thromb Res.* 2009 Jun;124(2):161-6. doi: 10.1016/j.thromres.2008.11.011.
6. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Aug;80(2):169-78. doi: 10.1016/j.clpt.2006.04.010.
7. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Dec;63(12):1135-41. doi: 10.1007/s00228-007-0381-6.
8. Mazzaccara C, Conti V, Liguori R, et al. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model. *PLoS One.* 2013 Aug 26;8(8):e71505. doi: 10.1371/journal.pone.0071505.
9. Cini M, Legnani C, Cosmi B, et al. A new warfarin dosing algorithm including VKORC1 3730 G > A polymorphism: comparison with results obtained by other published algorithms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Aug;68(8):1167-74. doi: 10.1007/s00228-012-1226-5.
10. Scibona P, Redal MA, Garfi LG, et al. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 alleles in the Argentine population and implications for prescribing dosages of anticoagulants. *Genet Mol Res.* 2012 Jan 9;11(1):70-6. doi: 10.4238/2012.January.9.8.
11. Wang TL, Li HL, Tjong WY, et al. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Clin Chim Acta.* 2008 Oct;396(1-2):76-9. doi: 10.1016/j.cca.2008.07.005.
12. Liang R, Li L, Li C, et al. Impact of CYP2C9*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Jul;34(1):120-5. doi: 10.1007/s11239-012-0725-7.
13. Botton MR, Bandinelli E, Rohde LE, et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep;72(3):442-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03942.x.
14. Altawil Y, Youssef LA. Frequencies of VKORC1-1639G>A and rs37509427 in Patients on Warfarin and Healthy Syrian Subjects. *Cardiovasc Ther.* 2023 Nov 23;2023:8898922. doi: 10.1155/2023/8898922.
15. Kumar DK, Shewade DG, Surendiran A, Adithan C. Genetic variation and haplotype structure of the gene Vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 in the Tamilian population. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Jan;4(1):53-8. doi: 10.4103/0976-500X.107683.
16. Nahar R, Deb R, Saxena R, et al. Variability in CYP2C9 allele frequency: a pilot study of its predicted impact on warfarin response among healthy South and North Indians. *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):187-94. doi: 10.1016/s1734-1140(13)70977-0.
17. Bazan NS, Sabry NA, Rizk A, et al. Factors affecting warfarin dose requirements and quality of anticoagulation in adult Egyptian patients: role of gene polymorphism. *Ir J Med Sci.* 2014 Jun;183(2):161-72. doi: 10.1007/s11845-013-0978-y.
18. Namazi S, Azarpira N, Hendijani F, et al. The impact of genetic polymorphisms and patient characteristics on warfarin dose requirements: a cross-sectional study in Iran. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1050-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.010.
19. Özer M, Demirci Y, Hizel C, et al. Impact of genetic factors (CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2) on warfarin dose requirement in the Turkish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Mar;112(3):209-14. doi: 10.1111/bcpt.12024.
20. Gan GG, Phipps ME, Lee MM, et al. Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations. *Ann Hematol.* 2011 Jun;90(6):635-41. doi: 10.1007/s00277-010-1119-6.
21. Rusdiana T, Araki T, Nakamura T, et al. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):395-405. doi: 10.1007/s00228-012-1356-9.
22. Wang D, Chen H, Momary KM, et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):1013-21. doi: 10.1182/blood-2008-03-144899.
23. Teichert M, Visser LE, van Schaik RH, et al. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):771-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159913.
24. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. [Results of the All-Russian Population Census 2020. Volume 5. (In Russ.)]. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx
25. Георгиева К.С., Павлова С.И., Максимов М.Л. Носительство полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 у пациентов-чувшей с хронической ревматической болезнью сердца. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2024;14(4):20-29. [Georgieva KS, Pavlova SI, Maksimov ML. Carriage of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 gene polymorphisms in chuvash patients with chronic rheumatic heart disease. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny.* 2024;14(4):20-29. (In Russ.)]. doi: 10.29039/2224-6444-2024-14-4-20-29.
26. McCabe KM, Booth SL, Fu X, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):835-44. doi: 10.1038/ki.2012.477.
27. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Sep;18(9):1400-7. doi: 10.1161/01.atv.18.9.1400.
28. Lacombe J, Ferron M. Gamma-carboxylation regulates osteocalcin function. *Oncotarget.* 2015 Aug 21;6(24):19924-5. doi: 10.18632/oncotarget.5126.



Взаимосвязь генетических вариантов *CYP2C9* с показателями офисного артериального давления у пациентов, получающих терапию ирбесартаном и валсартаном

Реброва Е. В., Ших Е. В.

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

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, затрагивая около 1,5 миллиардов человек по всему миру. Исследование генетических полиморфизмов, влияющих на регуляцию артериального давления, представляет собой перспективное направление, позволяющее глубже понять молекулярно-биологические механизмы патогенеза АГ. Анализ ассоциаций между вариациями в генах и характеристиками ответа на антигипертензивную терапию открывает возможности для разработки персонализированных подходов к лечению, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Цель исследования. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов — полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена *CYP2C9*.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, среди которых 141 (78,8 %) женщины и 38 (21,2 %) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Забор венозной крови для определения генетических полиморфизмов *CYP2C9* rs1799853 (Arg144Cys, *CYP2C9**2) и rs1057910 (Ile359Leu, *CYP2C9**3) проводился через 3 недели после включения в исследование. Офисное измерение АД выполнялось при каждом визите: на момент включения в исследование (исходный уровень), через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Результаты. У пациентов с впервые диагностированной АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию, проведена сравнительная оценка эффективности ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипов полиморфизмов *CYP2C9**2 (Arg144Cys) и *CYP2C9**3 (Ile359Leu). Показано, что носительство аллелей *2 и *3 ассоциировано с более выраженным снижением офисного систолического и диастолического артериального давления через 3 недели терапии как ирбесартаном, так и валсартаном. Однако к концу 3-месячного наблюдения статистически значимой ассоциации между генотипом и выраженностью гипотензивного ответа не выявлено. Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на частоту сердечных сокращений носило ограниченный характер и в большинстве случаев не достигало статистической значимости.

Заключение. Полученные данные указывают на потенциальную роль фармакогенетического тестирования при инициации терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ирбесартан; валсартан; ген *CYP2C9*; генетические полиморфизмы; Arg144Cys; Ile359Leu

Для цитирования:

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. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-24-35>. EDN: FEQVXQ.

Поступила: 15.01.2025. **В доработанном виде:** 21.02.2025. **Принята к печати:** 20.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Correlation between *CYP2C9* polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan

Ekaterina V. Rebrova, Evgeniya V. Shikh

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

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant modifiable risk factors for cardiovascular diseases, affecting approximately 1.5 billion people worldwide. The study of genetic polymorphisms involved in blood pressure regulation is a promising direction for elucidating the molecular and biological mechanisms underlying the pathogenesis of hypertension. Analyzing associations between gene variants and the response to antihypertensive therapy offers opportunities to develop personalized treatment strategies aimed at improving the efficacy and safety of pharmacotherapy.

Objective. To evaluate the pharmacodynamic efficacy of angiotensin II receptor blockers (ARBs), used as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide, in patients with newly diagnosed AH depending on their genetic background, specifically the *CYP2C9* gene polymorphisms Arg144Cys (rs1799853, *CYP2C9**2) and Ile359Leu (rs1057910, *CYP2C9**3).

Materials and methods. The study included 179 patients from the Moscow region with newly diagnosed grade 1–2 arterial hypertension, comprising 141 (78.8 %) women and 38 (21.2 %) men aged 32 to 69 years. Participants were randomly assigned to receive either irbesartan or valsartan as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide using simple randomization. Venous blood samples for genotyping CYP2C9*2 and *3 polymorphisms were collected three weeks after enrollment. Office blood pressure was measured at baseline, at 3 weeks, and at 3 months of therapy.

Results. In patients with newly diagnosed AH who had not previously received antihypertensive treatment, a comparative analysis of the effectiveness of irbesartan and valsartan was performed based on CYP2C9*2 (Arg144Cys) and CYP2C9*3 (Ile359Leu) genotypes. Carriers of the *2 and *3 alleles showed a more pronounced reduction in office systolic and diastolic blood pressure after three weeks of therapy with both irbesartan and valsartan. However, by the end of the 3-month follow-up, no statistically significant association was observed between genotype and the magnitude of the antihypertensive response. The influence of CYP2C9 polymorphisms on heart rate was limited and mostly did not reach statistical significance.

Conclusion. The findings suggest a potential role for pharmacogenetic testing in the initiation of angiotensin II receptor blocker therapy in patients with newly diagnosed arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension; irbesartan; valsartan; CYP2C9 gene; genetic polymorphisms; Arg144Cys; Ile359Leu

For citations:

Rebrova EV, Shikh EV. Correlation between CYP2C9 polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):24–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-24-35>. EDN: FEQVXQ.

Received: 15.01.2025. **Revision received:** 21.02.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], приблизительно у 50 % взрослых с гипертензией заболевание остаётся недиагностированным. Согласно прогнозам, к 2030 году около 40 % взрослого населения США будет страдать той или иной формой сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию [2]. В связи с этим ВОЗ определила снижение распространённости гипертензии на 25 % к 2025 году в качестве одной из глобальных приоритетных задач [3]. Повышенное артериальное давление является ведущей причиной потерь лет жизни, скорректированных по инвалидности (DALY) [4], и обуславливает значительную долю сердечно-сосудистых событий [5] и преждевременной смертности [6] во всём мире. Несмотря на очевидную значимость профилактики в ограничении роста распространённости артериальной гипертензии и связанных с ней коморбидных состояний, большинство клинических рекомендаций продолжают сосредотачиваться преимущественно на лечении заболевания [7, 8].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, но не достигающих целевых уровней артериального давления, является внедрение принципов персонализированной медицины.

Исторически представление о необходимости индивидуального подхода к лечению складывалось в медицине на протяжении столетий, однако лишь в последние десятилетия подход к индивидуализации терапии стал основываться на объективных молекулярно-генетических данных. Современная концепция персонализированной медицины предполагает использование научно обоснованных методов для подбора наиболее эффективной и безопасной фармакотерапии с учётом индивидуальных характеристик

пациента, включая генетические маркеры, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Завершение проекта «Геном человека», активное развитие и клиническое внедрение молекулярно-генетических технологий, а также накопление знаний о молекулярных механизмах действия лекарств способствовали переходу от эмпирического к доказательному подходу в выборе терапии. Учитывая растущие требования к эффективности и безопасности медицинской помощи, применение фармакогенетических данных приобретает всё большую значимость в лечении хронических заболеваний, включая артериальную гипертензию [9].

Однонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms; SNPs) ферментов системы цитохрома P450 (CYP), ключевых участников первой фазы биотрансформации множества лекарственных средств, представляют собой одни из важнейших генетических детерминант межличностной вариабельности лекарственного ответа. В настоящее время в различных популяциях описано более 700 аллельных вариантов ферментов семейства CYP, многие из которых существенно влияют на их каталитическую активность и фармакокинетические параметры соответствующих препаратов.

Фермент CYP2C9, обладающий высокой степенью генетического полиморфизма, участвует в метаболизме около 15–18 % всех клинически применяемых лекарственных средств, включая варфарин, глиме-пирид, диклофенак, карведилол, торасемид, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (в частности, лозартан). Наиболее изученными вариантами, отличающимися от аллеля дикого типа CYP2C9*1, являются CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu), хотя в настоящее время известно значительно большее число аллельных вариантов.

Аллель CYP2C9*2 обусловлен заменой цитозина на тимин в позиции 430 нуклеотидной последовательности, что приводит к замещению аргинина на цистеин в

144-й позиции аминокислотной цепи и формированию фермента с сниженной метаболической активностью. Аллель CYP2C9*3 характеризуется заменой аденина на цитозин в позиции 1075, что вызывает замену изолейцина на лейцин в 359-й аминокислоте, также ассоциируясь со снижением функциональной активности фермента [10–12].

Цель исследования / Objective

Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов — полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена CYP2C9.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование были включены 179 пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, проживающих в Московском регионе. В исследуемой выборке преобладали женщины — 141 пациент (78,8 %); мужчин было 38 (21,2 %). Возраст пациентов варьировал от 32 до 69 лет; средний возраст составил $58,2 \pm 6,4$ года, медианный возраст — 60 лет (межквартильный размах: 57–63 года). Критерии включения: установленный диагноз АГ 1–2 степени, возраст от 18 до 74 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании [13].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). Дизайн исследования — открытое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. Программа клинично-инструментального обследования включала сбор жалоб и анамнеза (включая наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний), физикальное обследование, биохимический анализ крови, офисное измерение артериального давления (АД), электрокардиографию (ЭКГ) с целью исключения пациентов с нарушениями ритма и структурной патологией сердца, а также эхокардиографию. Измерение АД проводилось на обеих руках методом Короткова Н. С. после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя. Для анализа использовалось среднее значение трёх последовательных измерений, выполненных с интервалом в одну минуту.

Для проведения генотипирования использовалась венозная кровь, собранная в вакуумные пробирки «VACUETTE»® (Greiner Bio-One, Австрия) объёмом 4 мл (размер 13 × 75 мм), содержащие K2-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Пробирки аккуратно переворачивались не менее 10 раз для обеспечения равномерного смешивания крови с антикоагулянтом, затем образцы

замораживались и хранились при температуре -20°C до выделения ДНК. Анализ генетических полиморфизмов проводился методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием амплификатора CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System и программного обеспечения CFX Manager (Bio-Rad, США), а также коммерческих реагентных наборов. Генотипирование аллелей CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu) осуществлялось с применением набора «РеалБест-Генетика Варфарин» (кат. № D-3827, «Вектор-Бест», Россия), основанного на ПЦР с последующим анализом кривых плавления ампликонов.

Статистический анализ и визуализация данных выполнялись в программной среде R версии 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные характеристики категориальных переменных представлены в виде абсолютного числа и относительной частоты. Для сравнения групп по категориальным признакам применялся точный тест Фишера. Оценка соответствия распределения генотипов принципу Харди–Вайнберга осуществлялась с использованием критерия отношения правдоподобия [13].

Результаты / Results

Все пациенты, включённые в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии. После рандомизации методом простого случайного распределения (метод конвертов) участники были разделены на две группы, получавшие терапию ирбесартаном или валсартаном. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — ирбесартан и валсартан — применялись в виде монотерапии либо в комбинации с гидрохлоротиазидом в течение трёх месяцев. В группе ирбесартана 83 пациента получали препарат в дозе 150 мг один раз в сутки; из них 32 пациента находились на монотерапии, а 51 пациент — на комбинированной терапии (ирбесартан 150 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг). В группе валсартана 96 пациентов получали препарат в дозе 80 мг один раз в сутки; монотерапия применялась у 8 пациентов, а у 88 — комбинированная схема (валсартан 80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг). При достижении целевых уровней артериального давления (АД) через 3 недели терапии ($<140/90$ мм рт. ст.; при хорошей переносимости — $<130/80$ мм рт. ст., но не $<120/70$ мм рт. ст.) пациенты продолжали приём назначенного режима терапии на протяжении трёх месяцев. В случае недостаточного контроля АД проводилась интенсификация терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в два раза, как в рамках монотерапии, так и в составе комбинированной схемы [12].

Забор венозной крови для определения генетических полиморфизмов CYP2C9 rs1799853 (Arg144Cys, CYP2C9*2) и rs1057910 (Ile359Leu, CYP2C9*3) проводился через 3 недели после включения в исследование.

Офисное измерение АД выполнялось при каждом визите: на момент включения в исследование (исходный уровень), через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Всем пациентам был определён генотип полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена *CYP2C9*. Среди обследованных пациентов по локусу *CYP2C9**2 у 141 пациента (78,8 %) выявлен дикий гомозиготный генотип *1/*1, у 34 пациентов (19,0 %) — гетерозиготный генотип *1/*2, и у 4 пациентов (2,2 %) — мутантный гомозиготный генотип *2/*2. Распределение частот генотипов по полиморфизму *CYP2C9**3 следующее: дикий гомозиготный генотип *1/*1 обнаружен у 146 пациентов (81,6 %), гетерозиготный *1/*3 — у 33 пациентов (18,4 %). Гомозиготный мутантный генотип *3/*3 не выявлен. Кроме того, у 2 пациентов (1,1 %) зафиксировано наличие компаунд-гетерозиготного генотипа *2/*3 по локусу *CYP2C9* [14]. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга: полиморфный локус Arg144Cys гена *CYP2C9* ($\chi^2 = 0,62$, $p = 0,43$), полиморфный локус Ile359Leu гена *CYP2C9* ($\chi^2 = 0,91$, $p = 0,341$) [15].

В табл. 1 и 2 представлены результаты оценки динамики показателей офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфным маркерам Arg144Cys и Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Как в группе пациентов, получавших ирбесартан, так и в группе пациентов, получавших валсартан,

отмечалось статистически значимое снижение офисного САД в течение периода наблюдения. Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на 8,3 [95 % ДИ: –12,7 — –3,8] мм рт. ст., в то время как у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с менее выраженным эффектом препарата (средняя разница — 7,4 [95 % ДИ: 1,6–13,2] мм рт. ст.). Генотип *CYP2C9* Arg144Cys не был статистически значимым предиктором эффекта ирбесартана при оценке на конец исследования ($p = 0,538$), среди пациентов, получавших валсартан, отмечено статистически значимо менее выраженное снижение офисного САД в среднем на 5,2 [95 % ДИ: 0,8–9,7] мм рт. ст. (рис. 1).

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение офисного ДАД на протяжении исследования ($p < 0,001$). Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 7,5 [95 % ДИ: –11,7 — –3,3] мм рт. ст. при промежуточной оценке эффекта. В конце исследования не было установлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом ирбесартана ($p = 0,65$). В группе пациентов, получавших валсартан не было выявлено статистически значимой связи генотипа *CYP2C9* Arg144Cys как при промежуточной оценке ($p = 0,384$), так и на конец исследования ($p = 0,147$) (рис. 2).

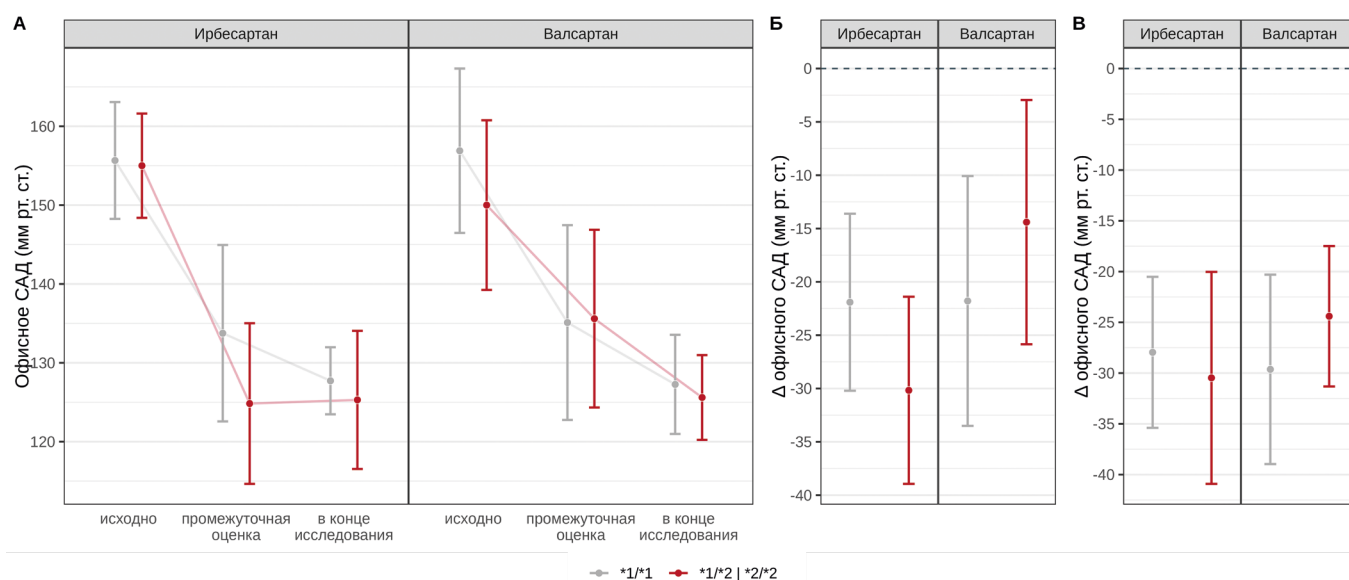


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 1. Comparative analysis of office SBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Таблица 1

Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена CYP2C9 в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Table 1

Office SBP, DBP, and HR parameters in patients with different genotypes of the CYP2C9 Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Характеристика	Ирбесартан, М±SD			Валсартан, М±SD		
	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p
Исходное офисное САД	155,7 (±7,4)	155 (±6,6)	0,899	156,9 (±10,4)	150 (±10,8)	0,014
Офисное САД промежуточная оценка	133,8 (±11,2)	124,8 (±10,2)	0,017	135,1 (±12,4)	135,6 (±11,3)	0,563
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±8,3)	-30,2 (±8,8)	<0,001	-21,8 (±11,7)	-14,4 (±11,5)	0,043
Офисное САД в конце исследования	127,7 (±4,3)	125,3 (±8,8)	0,416	127,3 (±6,3)	125,6 (±5,4)	0,194
Δ офисного САД в конце исследования	-28 (±7,4)	-30,5 (±10,4)	0,538	-29,6 (±9,3)	-24,4 (±6,9)	0,024
Исходное офисное ДАД	97 (±7,9)	96 (±6,7)	0,593	94,3 (±7,2)	93 (±11,1)	0,377
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,4 (±8,8)	71,8 (±5,6)	<0,001	80,3 (±9,3)	78,6 (±10,7)	0,422
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-16,7 (±8,3)	-24,2 (±7)	<0,001	-14,1 (±10,8)	-14,4 (±15,6)	0,384
Офисное ДАД в конце исследования	72,9 (±3,2)	71,2 (±4)	0,053	71,6 (±4,6)	72,2 (±2)	0,548
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,3 (±8,3)	-25,1 (±8,1)	0,65	-22,7 (±7,8)	-20,8 (±11,7)	0,147
Исходное офисная ЧСС	77,2 (±4,3)	76,3 (±1,9)	0,257	77,1 (±4,8)	78,2 (±2,3)	0,216
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,4 (±2,6)	73 (±2)	0,029	73,7 (±2,3)	74,4 (±10,9)	0,003
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-2,8 (±3,7)	-3,3 (±3)	0,641	-3,4 (±3,6)	-3,8 (±11,2)	0,774
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,4)	73,5 (±2,5)	0,93	72,9 (±1,5)	69,6 (±2,6)	<0,001
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,2 (±4,5)	-2,9 (±2,5)	0,641	-4,2 (±4,3)	-8,6 (±2,7)	<0,001
Достижение целевого АД промежуточная оценка	36/65 (55 %)	15/18 (83 %)	0,053	36/76 (47 %)	8/20 (40 %)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	28/65 (43 %)	1/18 (5,6 %)	0,004	44/76 (58 %)	12/20 (60 %)	>0,999

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГТ — антигипертензивная терапия; НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АД — артериальное давление.
Notes: САД — SBP — systolic blood pressure; ДАД — DBP — diastolic blood pressure; ЧСС — HR — heart rate; АГТ — АНТ — antihypertensive therapy; НЛР — ADR — adverse drug reaction; АД — BP — blood pressure.

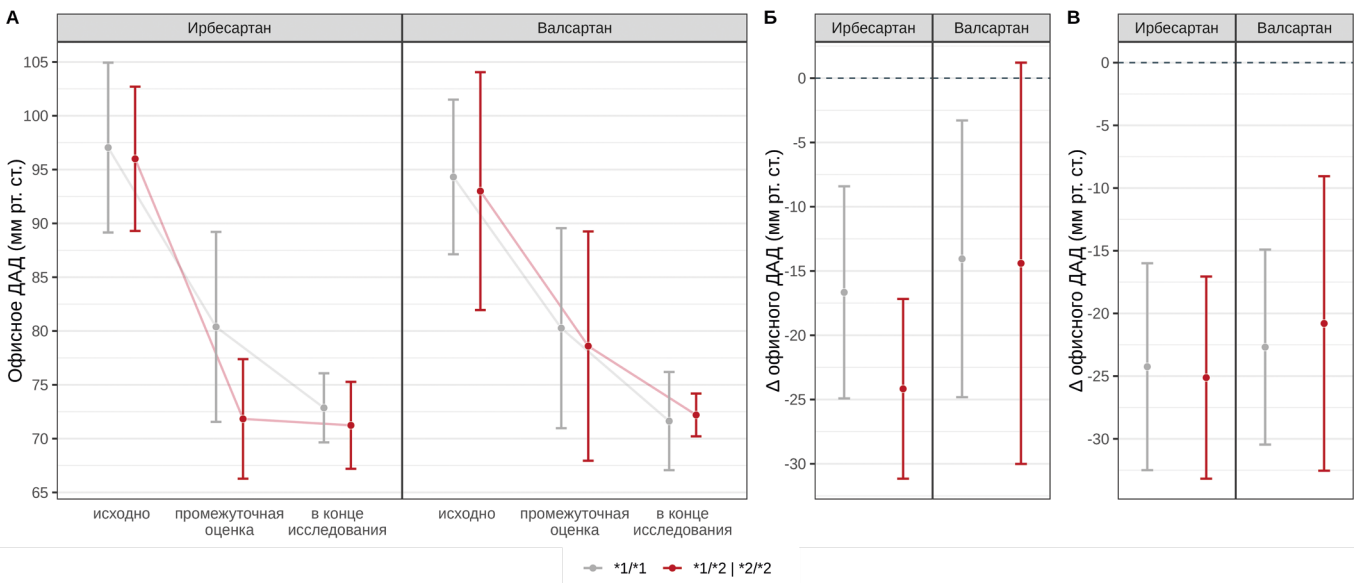


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена CYP2C9 в группах пациентов ирбесартана и валсартана
Fig. 2. Comparative analysis of office DBP dynamics in patients with different genotypes of the CYP2C9 Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Таблица 2

Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2C9* Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Table 2

Office SBP, DBP, and HR parameters in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Характеристика	Ирбесартан, М±SD			Валсартан, М±SD		
	*1/*1	*1/*3	p	*1/*1	*1/*3	p
Исходное офисное САД	156,3 (±7)	151,1 (±7)	0,015	155 (±11,1)	157,2 (±9,6)	0,946
Офисное САД промежуточная оценка	134,5 (±9,2)	117,5 (±12,4)	<0,001	136,9 (±10,3)	128,6 (±15,9)	0,016
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±6,6)	-33,6 (±13,3)	<0,001	-18,1 (±10,3)	-28,6 (±14,5)	0,003
Офисное САД в конце исследования	128,1 (±3,7)	121,7 (±10,5)	0,004	127,5 (±5,1)	124,6 (±8,7)	0,402
Δ офисного САД в конце исследования	-28,3 (±7)	-29,8 (±13,9)	0,725	-27,5 (±8,1)	-32,6 (±11,6)	0,146
Исходное офисное ДАД	97,4 (±7,9)	93,9 (±5,1)	0,085	93,2 (±8,5)	97,4 (±5,1)	0,018
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,2 (±8,3)	69,5 (±6,7)	<0,001	81,1 (±9,5)	75,6 (±8,9)	0,023
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-17,1 (±8,3)	-24,5 (±7)	0,007	-12,1 (±11,5)	-21,8 (±10,1)	<0,001
Офисное ДАД в конце исследования	72,8 (±2,8)	70,6 (±6,1)	0,42	71,6 (±4,5)	72,4 (±2,6)	0,653
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,5 (±8,4)	-23,7 (±7,1)	0,604	-21,6 (±9,1)	-25 (±6,6)	0,119
Исходное офисная ЧСС	77,4 (±3,7)	74,8 (±4,5)	0,016	77,3 (±4,7)	77,4 (±3,6)	0,664
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,3 (±2,5)	73,2 (±2,6)	0,066	73,9 (±5,8)	73,6 (±2,3)	0,422
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-3,1 (±3,6)	-1,7 (±3,3)	0,188	-3,4 (±6,4)	-3,8 (±3,4)	0,946
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,5)	73,8 (±1,7)	0,624	72 (±2,3)	73,2 (±1,5)	0,074
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,5 (±4)	-0,8 (±4,4)	0,026	-5,3 (±4,4)	-4,2 (±4,4)	0,313
Достижение целевого АД промежуточная оценка	41/70 (58,6 %)	10/13 (76,9 %)	0,352	36/76 (47,4 %)	8/20 (40 %)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	29/70 (41,4 %)	0/13 (0 %)	0,003	48/76 (63,2 %)	8/20 (40 %)	0,077

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГТ — антигипертензивная терапия; НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АД — артериальное давление.
Notes: САД — SBP — systolic blood pressure; ДАД — DBP — diastolic blood pressure; ЧСС — HR — heart rate; АГТ — АНТ — antihypertensive therapy; НЛР — ADR — adverse drug reaction; АД — BP — blood pressure.

Не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Gln с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p = 0,641$ и $0,774$, соответственно). Статистически значимой связи генотипа по данному локусу с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p = 0,641$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было статистически значимым предиктором более выраженного снижения ЧСС в среднем на $4,4$ [95 % ДИ: $-6,4$ — $-2,4$] удара в минуту (рис. 3).

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на $11,8$ [95 % ДИ: $-16,6$ — -7] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на $10,5$ [95 % ДИ: $-16,2$ — $-4,9$] мм рт. ст. Генотип *CYP2C9* Ile359Leu не был статистически значимым предиктором эффекта через 3 месяца фармако-

терапии, как при применении ирбесартана ($p = 0,725$), так и при применении валсартана ($p = 0,146$) (рис. 4).

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД при промежуточной оценке в среднем на $7,3$ [95 % ДИ: $-12,2$ — $-2,4$] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля также было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на $9,7$ [95 % ДИ: $-15,3$ — $-4,1$] мм рт. ст. Генотип *CYP2C9* Ile359Leu не был статистически значимым предиктором эффекта в отношении офисного ДАД при оценке на конец исследования как при применении ирбесартана ($p = 0,604$), так и при применении валсартана ($p = 0,119$) (рис. 5).

Не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Ile359Leu с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p = 0,188$ и $0,946$, соответственно). У пациентов, получавших валсартан носительство аллеля *3 было статистически значимым предиктором менее выраженного снижения ЧСС в среднем на $2,7$

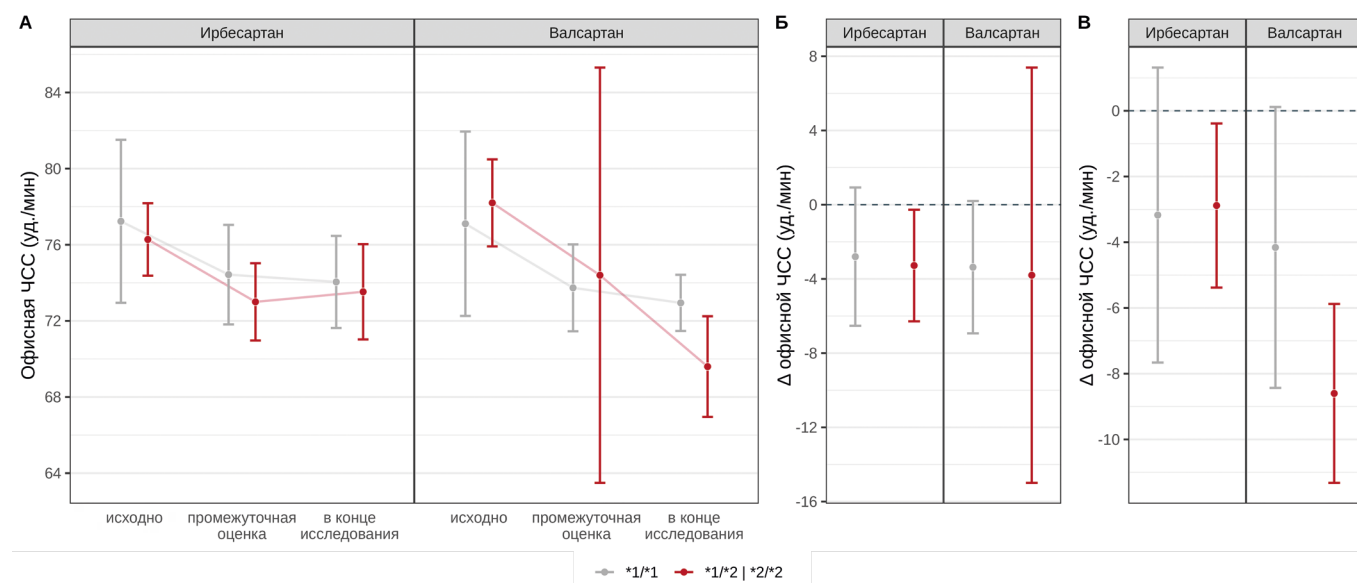


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 3. Comparative analysis of office HR dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

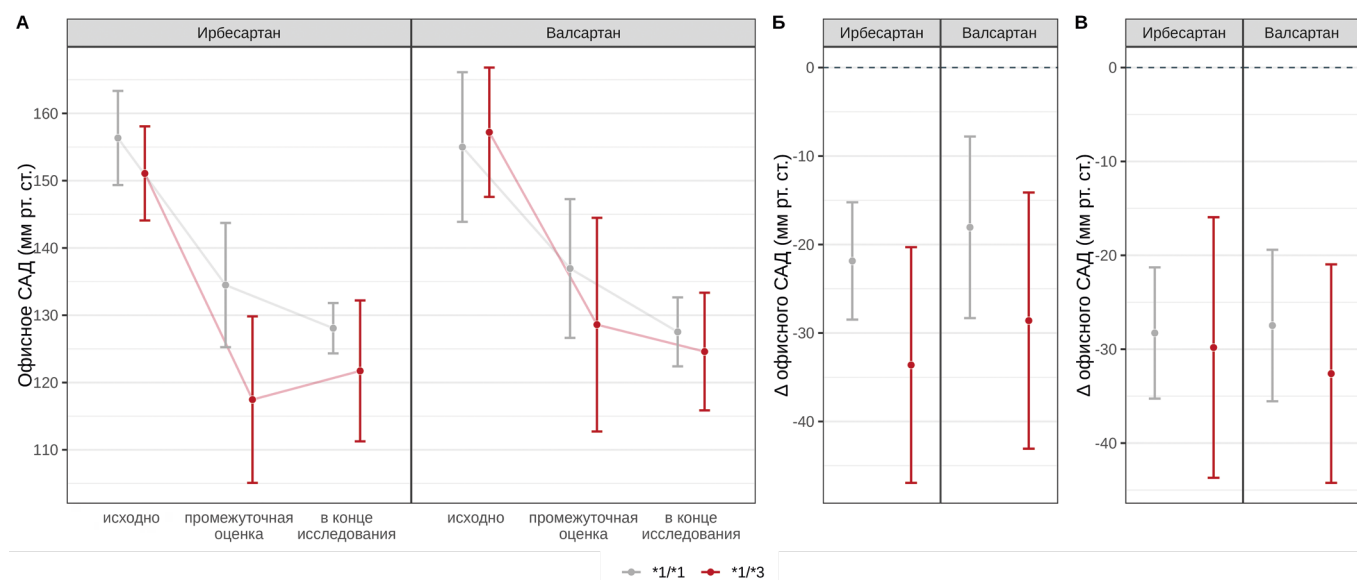


Рис. 4. Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 4. Comparative analysis of office SBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

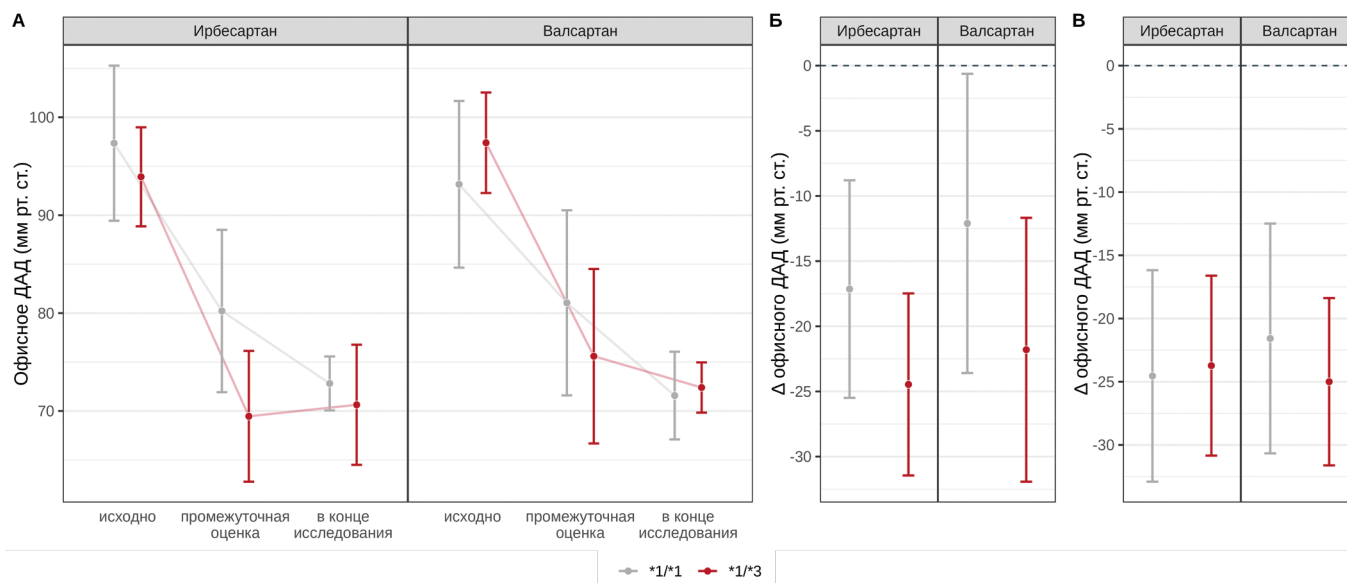


Рис. 5. Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 5. Comparative analysis of office DBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

[95 % ДИ: 0–5,3] ударов в минуту, при этом эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p = 0,766$), статистически значимой связи генотипа с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у

пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p = 0,313$). Следует также отметить, что у носителей аллеля *3, получавших ирбесартан изменение ЧСС не было статистически значимым как при промежуточной оценке, так на конец исследования (рис. 6).

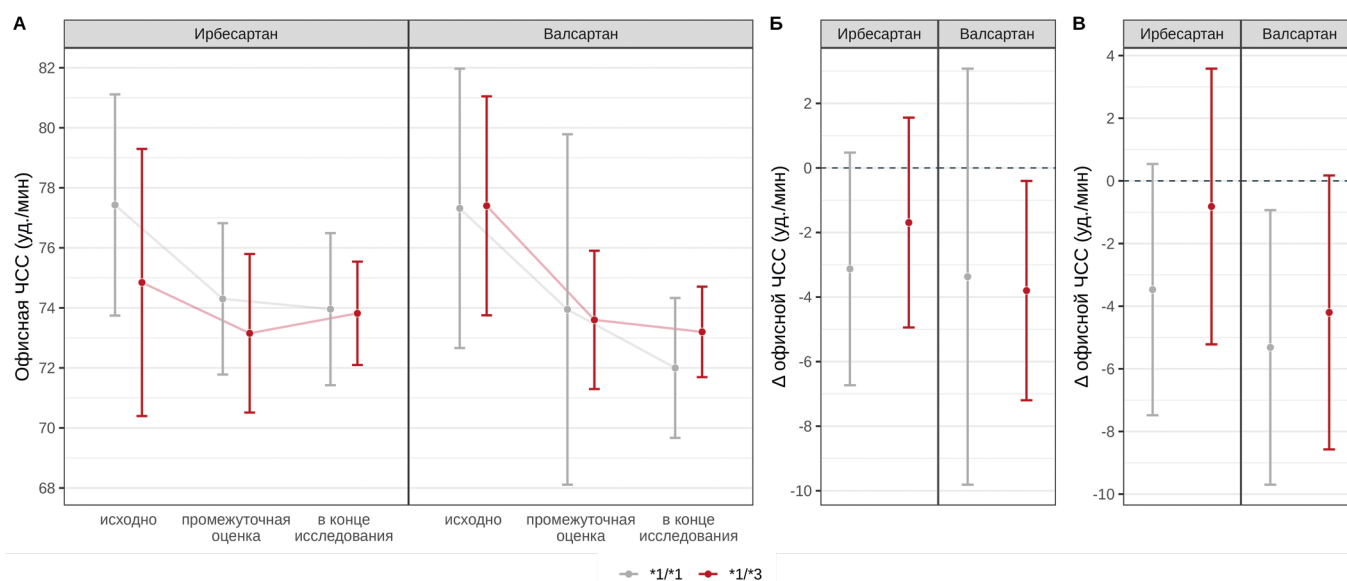


Рис. 6. Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 6. Comparative analysis of office HR dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Обсуждение / Discussion

Генотипы $*1/*2$, $*2/*2$, $*1/*3$ и $*3/*3$ по полиморфизмам гена *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) ассоциированы со сниженной активностью фермента, причём при гомозиготных вариантах наблюдается выраженное снижение его функции. В исследуемой когорте пациентов с впервые диагностированной АГ 1–2 степени частота аллелей риска *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 11,7 и 9,2 % соответственно, что сопоставимо с частотой встречаемости данных аллелей у европейцев — 12 и 6 % [16].

В метаанализе, опубликованном в 2021 году [17], были обобщены данные восьми исследований, проведённых до марта 2021 года, с целью оценки влияния полиморфизмов гена *CYP2C9* на фармакокинетические параметры лозартана и его активного метаболита Е-3174. У здоровых добровольцев, являющихся носителями аллелей *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*, наблюдалось достоверное увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) лозартана на 0,17 мкг·ч/мл (95 % ДИ: 0,04–0,29) по сравнению с носителями гомозиготного дикого типа $*1/*1$. При этом AUC активного метаболита Е-3174 была снижена на 0,35 мкг·ч/мл (95 % ДИ: –0,62 — –0,08), а максимальная концентрация (C_{max}) — на 0,13 мкг/мл (95 % ДИ: –0,17 — –0,09). Также у носителей аллелей с пониженной функцией отмечалось удлинение периода полувыведения как для лозартана (+0,47 ч; 95 % ДИ: 0,32–0,61), так и для метаболита Е-3174 (+0,68 ч; 95 % ДИ: 0,44–0,92). Эти данные подтверждают клиническую значимость генетических вариантов *CYP2C9* в контексте метаболизма лозартана и, вероятно, других блокаторов рецепторов ангиотензина II, метаболизируемых с участием данного фермента.

Согласно данным *Sinitsina II и соавт.* [18], полиморфные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* оказывают влияние на гипотензивный эффект лозартана у пациентов с АГ. В исследование были включены 81 пациент с впервые диагностированной АГ 1–2 стадии, подтверждённой данными суточного мониторирования АД (СМАД), которым была назначена терапия лозартаном. Носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциировалось со снижением гипотензивного эффекта препарата ($p < 0,001$; ОШ = 8,13; 95 % ДИ: 2,75–23,97), что подтверждалось достоверно более высокими значениями АД по данным СМАД. При этом значимых различий в уровне мочевой кислоты в плазме и соотношении Е-3174/лозартан в моче между генотипами не отмечено.

Изофермент *CYP2C9* играет ключевую роль в метаболизме не только лозартана, но также ирбесартана и азилсартана. В отличие от лозартана, метаболизм ирбесартана и азилсартана посредством *CYP2C9* приводит преимущественно к образованию неактивных метаболитов, что обуславливает потенциальное повышение концентрации исходного препарата в плазме

крови у носителей аллелей с пониженной функциональной активностью (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*). Это, в свою очередь, может быть связано с усилением фармакодинамического эффекта и повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций, что требует осторожного подхода к выбору дозы. В исследовании *Hallberg P и соавт.* [19], в которое были включены 49 пациентов, получавших ирбесартан в течение трёх месяцев, у носителей аллеля *CYP2C9*2* было зафиксировано более выраженное снижение диастолического артериального давления: в группе с генотипом *CYP2C9*1/*1* ($n = 33$) снижение составило 7,5 %, тогда как у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*2* — 14,4 % ($p < 0,05$). Это наблюдение, вероятно, связано с повышенной экспозицией ирбесартана у лиц с замедленным метаболизмом и подчёркивает клиническую значимость учёта генетических вариантов *CYP2C9* при инициации терапии.

Дополнительные данные о влиянии генетических вариантов *CYP2C9* на фармакокинетику ирбесартана были получены в исследовании *Hong X и соавт.* [20], в котором приняли участие 1087 пациентов китайского происхождения, получавших ирбесартан в дозе 150 мг однократно в течение 28 дней. Для фармакогенетического анализа было отобрано 235 участников. Аллель *CYP2C9*2* в выборке не был выявлен, а частота носительства аллеля *CYP2C9*3* составила 3,65 %; все носители имели гетерозиготный генотип *CYP2C9*1/*3*. У данной группы пациентов плазменная концентрация ирбесартана как через 24 часа (на 27-й день терапии), так и через 6 часов после приёма (на 28-й день), была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*. Несмотря на выявленные фармакокинетические различия, достоверного влияния генотипа *CYP2C9* на степень снижения артериального давления в рамках исследования установлено не было. Эти результаты подчёркивают сложный характер взаимодействия между фармакокинетикой и клиническим ответом, а также необходимость учёта дополнительных факторов при интерпретации фармакогенетических данных.

В последующем анализе, выполненном *Chen G и соавт.* [21], из общего числа участников исследования *Hong X и соавт.* [20] ($n = 1087$) были отобраны 196 пациентов, демонстрировавших выраженно максимальный или минимальный гипотензивный ответ на терапию ирбесартаном. Частота носительства аллеля *CYP2C9*3* в данной подвыборке составила 2,3 %. Согласно полученным данным, у пациентов с гетерозиготным генотипом *CYP2C9*1/*3* концентрация ирбесартана в плазме крови через 6 часов после приёма препарата, а также степень снижения диастолического артериального давления, были статистически значимо выше по сравнению с носителями дикого типа (*CYP2C9*1/*1*). Эти результаты подтверждают возможную клиническую значимость генотипирования

CYP2C9 при прогнозировании эффективности терапии ирбесартаном, особенно на начальных этапах лечения.

В исследовании *Choi CI и соавт.* [22] была проведена сравнительная оценка фармакокинетических параметров ирбесартана у 28 здоровых корейских добровольцев с различными генотипами *CYP2C9*: *CYP2C9**1/*1 ($n = 12$), *CYP2C9**1/*3 ($n = 10$) и *CYP2C9**1/*13 ($n = 6$). У носителей аллелей *CYP2C9**3 и *CYP2C9**13 максимальная плазменная концентрация ирбесартана была достоверно выше — в 1,56 и 1,5 раза соответственно, период полувыведения препарата увеличен — в 1,64 и 1,79 раза, а пероральный клиренс — достоверно ниже (на 19,3 и 44,0 %) по сравнению с носителями «дикого» типа (*CYP2C9**1/*1). Полученные данные подтверждают, что снижение метаболической активности фермента *CYP2C9* у носителей сниженно-функциональных аллелей может приводить к увеличению системной экспозиции ирбесартана, что потенциально влияет как на его эффективность, так и на безопасность терапии.

В исследовании *Dong H и соавт.* [23] 598 пациентов с АГ получали ирбесартан в дозе 150 мг один раз в сутки в течение 4 недель. У носителей генотипов *CYP2C9**1/*3 и *CYP2C9**3/*3 наблюдалось более выраженное снижение САД и ДАД (на $34,9 \pm 15,5$ против $29,3 \pm 10,2$ мм рт. ст. и на $22,8 \pm 9,0$ против $19,6 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1, что коррелирует с полученными результатами среди исследуемой выборки пациентов, в группе ирбесартана. Таким образом, полиморфизмы гена *CYP2C9* могут оказывать значимое влияние на антигипертензивный эффект отдельных представителей группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). У носителей сниженно-функциональных аллелей *CYP2C9* отмечается уменьшение эффективности терапии лозартаном, вплоть до отсутствия выраженного гипотензивного ответа, в то время как при применении ирбесартана и, вероятно, азилсартана, наблюдается тенденция к усилению фармакодинамического эффекта, сопровождающемуся потенциальным повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций. Препараты БРА, не подвергающиеся метаболизму с участием изоферментов цитохрома P450 (валсартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан и олмесартан), демонстрируют стабильную антигипертензивную активность, не зависящую от генетических вариантов *CYP2C9*.

Однако в нашем исследовании была выявлена ассоциация между генетическими вариантами *CYP2C9* и антигипертензивной эффективностью валсартана, что противоречит данным о его преимущественно внепечёночной элиминации и метаболической независимости от ферментов системы цитохрома P450. Это наблюдение может быть обусловлено рядом факторов, включая индивидуальные особенности экспрессии и активности ферментов печени, участие других изоферментов P450 в метаболизме валсартана у отдельных пациентов, а также возможное влияние полиморфизмов *CYP2C9* на фармакодинамические параметры — такие как чувствительность рецепторов ангиотензина II или транспорт лекарственного вещества. Кроме того, не исключено, что генетические варианты *CYP2C9* могут опосредованно влиять на активность других метаболических или регуляторных путей, участвующих в реализации гипотензивного ответа. Эти данные требуют дальнейшего изучения с привлечением более широкой выборки и применения популяционного фармакокинетического анализа.

Заключение / Conclusion

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое снижение САД и ДАД у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени на фоне терапии ирбесартаном и валсартаном в течение трёх месяцев. Носительство полиморфных аллелей *2 (Arg144Cys) и *3 (Ile359Leu) гена *CYP2C9* ассоциировано с более выраженным снижением САД и ДАД при промежуточной оценке эффективности лечения (через 3 недели), однако к концу периода наблюдения генотипы *CYP2C9* не являлись статистически значимыми предикторами антигипертензивного эффекта. Влияние генотипа на ЧСС носило ограниченный характер и зависело от сочетания аллеля и применяемого препарата: носительство аллеля *2 ассоциировалось с более выраженным снижением ЧСС у пациентов, получавших валсартан, а аллеля *3 — с менее выраженным снижением ЧСС в той же группе. Таким образом, результаты исследования подтверждают потенциальную роль полиморфизмов *CYP2C9* в модификации раннего ответа на терапию БРА, что может иметь значение при персонализированном подборе гипотензивных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Реброва Екатерина Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: katrina1987@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

РИНЦ SPIN-код: 9445-5564

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Rebrova — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: katrina1987@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

RSCI SPIN code: 9445-5564

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

РИНЦ SPIN-код: 2397-8414

Evgenia V. Shikh — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

RSCI SPIN code: 2397-8414

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
3. Kulkarni S. Hypertension management in 2030: a kaleidoscopic view. *J Hum Hypertens*. 2021 Sep;35(9):812-817. doi: 10.1038/s41371-020-00438-8.
4. Mensah GA. Epidemiology and global burden of hypertension. *ESC CardioMed*. 2018;290-297. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0061.
5. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 11;72(11):1278-1293. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.008.
6. Campbell NRC, Whelton PK, O'Neil M, et al. 2022 World Hypertension League, Resolve To Save Lives and International Society of Hypertension

dietary sodium (salt) global call to action. *J Hum Hypertens*. 2023 Jun;37(6):428-437. doi: 10.1038/s41371-022-00690-0.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. doi: 10.1093/eurheartj/ehy686.

8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

9. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. *Вестник ВолгГМУ*. 2016;1(57):3-11. [Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Tolkachyov BE. Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;1(57):3-11. (In Russ.)].

10. Maekawa K, Adachi M, Matsuzawa Y, et al. Structural Basis of Single-Nucleotide Polymorphisms in Cytochrome P450 2C9. *Biochemistry*. 2017 Oct 17;56(41):5476-5480. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00795.

11. Parikh SJ, Evans CM, Obi JO, et al. Structure of Cytochrome P450 2C9*2 in Complex with Losartan: Insights into the Effect of Genetic Polymorphism. *Mol Pharmacol*. 2020 Nov;98(5):529-539. doi: 10.1124/molpharm.120.000042.

12. Niinuma Y, Saito T, Takahashi M, et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):107-14. doi: 10.1038/tpj.2013.22.

13. Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффек-

тивность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):494-508. [Rebrova EV, Shikh EV. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):494-508. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508.

14. Реброва Е.В., Ших Е.В. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов гена CYP2C9 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени. *Фармакология и Фармакотерапия*. 2023;3:14-16. [Rebrova EV, Shikh EV. Analysis of the frequency of occurrence of CYP2C9 gene polymorphisms in patients with newly diagnosed arterial hypertension of I–II degree. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023;3:14-16. (In Russ.)]. doi: 10.46393/27132129_2023_3_14.

15. Реброва Е.В., Ших Е.В., Казаков Р.Е., и др. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней. *Фарматека*. 2023;30(14):78-86. [Rebrova EV, Shikh EV, Kazakov RE, et al. Analysis of the frequency of CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 gene Polymorphisms occurrence in patients with newly diagnosed 1–2 degree arterial hypertension. *Farmateka*. 2023;30(14):78-86. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2023.14.78-86.

16. Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А., и др. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. *Consilium Medicum*. 2020;(22)2:9-12. [Nikolaeva TIa, Everstova TE, Chugunova SA, et al. Ethnic features of carrier of combinations of CYP2C9 and VKORC1 genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2020;(22)2:9-12. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.2.200033.

17. Park YA, Song YB, Yee J, et al. Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Losartan and Its Active Metabolite E-3174: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021 Jun 29;11(7):617. doi: 10.3390/jpm11070617.

18. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on antihypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metab Pers Ther*. 2022 Dec 29;38(2):163-168. doi: 10.1515/dmpt-2022-0115.

19. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*. 2002 Oct;20(10):2089-93. doi: 10.1097/00004872-200210000-00030.

20. Hong X, Zhang S, Mao G, et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Oct;61(9):627-34. doi: 10.1007/s00228-005-0976-8.

21. Chen G, Jiang S, Mao G, et al. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 Jan-Feb;28(1):19-24. doi: 10.1358/mf.2006.28.1.962773.

22. Choi CI, Kim MJ, Chung EK, et al. CYP2C9 3 and 13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;68(2):149-54. doi: 10.1007/s00228-011-1098-0.

23. Dong H, Wang FZ, Shi K, et al. Association of Cytochrome P450 2C9*3 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms With the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 18;34(1):121. doi: 10.1093/ajh/hpaa134.



Оптимизация терапии тамоксифеном: значение фармакогенетического тестирования для улучшения приверженности лечению

Голубенко Е. О.¹, Савельева М. И.², Коренная В. В.¹

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

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Тамоксифен остаётся золотым стандартом эндокринной терапии у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), положительным по рецепторам к эстрогенам. Однако его эффективность напрямую зависит от приверженности лечению, которая часто снижается из-за нежелательных лекарственных реакций и индивидуальных различий в метаболизме препарата. В статье представлены данные исследования приверженности терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения во взаимосвязи с выявленными ранее фармакогенетическими ассоциациями с возникновением нежелательных лекарственных реакций. Фармакогенетическое тестирование перед назначением тамоксифена может улучшить приверженность лечения за счёт персонализации терапии и снижения частоты нежелательных лекарственных явлений.

Ключевые слова: тамоксифен; рак молочной железы; приверженность лечению; нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования:

Голубенко Е. О., Савельева М. И., Коренная В. В. Оптимизация терапии тамоксифеном: значение фармакогенетического тестирования для улучшения приверженности лечению. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):36–40. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-36-40>. EDN: CJHUNQ.

Поступила: 11.01.2025. **В доработанном виде:** 11.02.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Optimizing tamoxifen therapy: the importance of pharmacogenetic testing to improve adherence

Ekaterina O. Golubenko¹, Marina I. Savelyeva², Vera V. Korennaya¹

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

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Tamoxifen is the gold standard of endocrine therapy in patients with ER+ breast cancer. However, the efficacy of tamoxifen directly depends on adherence to treatment. Adherence may decrease due to adverse drug reactions and individual differences in drug metabolism. The article presents data from a study of adherence to tamoxifen therapy after 5 years of follow-up in relation to pharmacogenetic associations and adverse drug reactions. Pharmacogenetic testing can improve adherence to treatment by personalizing therapy and reducing the incidence of adverse drug events.

Keywords: tamoxifen; breast cancer; adherence; adverse drug reactions

For citations:

Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV. Optimizing tamoxifen therapy: the importance of pharmacogenetic testing to improve adherence. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):36–40. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-36-40>. EDN: CJHUNQ.

Received: 11.01.2025. **Revision received:** 11.02.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Тамоксифен остаётся золотым стандартом эндокринной терапии у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), положительным по рецепторам к эстрогенам. Однако его эффективность напрямую зависит от приверженности лечению, которая часто снижается из-за нежелательных лекарственных реакций и индивидуальных различий в метаболизме

препарата. Фармакогенетические исследования позволяют прогнозировать ответ на терапию тамоксифеном и оптимизировать лечение.

Приверженность к длительной (5–10 лет) терапии тамоксифеном остаётся недостаточной: по данным исследований, до 50 % пациенток снижают дозу или прекращают лечение. Основные причины:

— нежелательные лекарственные реакции (НЛР): приливы, тамоксифен-индуцированные аберрации

эндометрия, боли в костях и суставах, астения, тромбозы [1];

— психологические факторы (депрессия, тревога, забывчивость) [2];

— недостаточная информированность о важности длительного приёма.

Тамоксифен является пролекарством, его активный метаболит — эноксифен — образуется под действием фермента CYP2D6. Полиморфизмы гена *CYP2D6* могут значительно влиять на концентрацию эноксифена. Для ультрабыстрых метаболитов свойственен высокий уровень эноксифена, больше риск развития НЛР, а для промежуточных и медленных — сниженная эффективность, больший риск рецидива [3].

Помимо *CYP2D6*, важную роль играют полиморфные варианты генов *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *ABCB1*.

В течение пяти лет, с 2017 по 2022 год, нами было выполнено когортное клиническое исследование, включавшее три этапа. Начальный этап, реализованный в 2017 году, представлял собой ретроспективный анализ клинических и эпидемиологических данных для определения частоты встречаемости и факторов риска развития гиперплазии эндометрия у пациенток с РМЖ, состоящих на учёте в онкологических учреждениях Москвы ($n = 230$) [18].

Второй этап был посвящён фармакогенетическому исследованию, направленному на изучение клинических проявлений НЛР эндокринной терапии тамоксифеном и оценку корреляции между наличием полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P-450 и белки-транспортёры лекарств, и возникновением НЛР у пациенток с РМЖ. В данном этапе приняли участие 120 женщин с РМЖ, которым было проведено генетическое тестирование полиморфных вариантов генов ферментов системы цитохрома P-450 и гликопротеина-P (Pg).

Ассоциативный анализ выявил взаимосвязь между данными полиморфизмами и развитием НЛР на тамоксифен, что указывает на клиническую значимость генетических полиморфизмов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1* [4, 5]. Далее нами была исследована приверженность к терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения во взаимосвязи с выявленными ранее фармакогенетическими ассоциациями.

Материал и методы / Material and methods

В данном исследовании, основанном на анкетировании, приняли участие 54 пациентки, ранее проходившие фармакогенетическое исследование, страдающие РМЖ. Сбор данных осуществлялся посредством телефонных интервью или электронных анкет. Предложенная анкета включала вопросы, касающиеся частоты посещений онколога и гинеколога в течение пятилетнего периода приёма тамоксифена. В связи с ограниченным объёмом выборки, для анализа выяв-

ленных различий применялся метод дельта-процентов ($\Delta\%$) с установленным порогом значимости в 5 %. Выявленные ранее результаты фармакогенетического исследования были учтены при интерпретации данных, полученных в ходе настоящего опросного исследования [4, 5].

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

В исследовании приняли участие 54 пациентки, что составляет 45 % от общего числа респондентов. У 9,26 % участниц ($n = 5$) было зафиксировано прогрессирование заболевания (из этой подгруппы 4 пациентки самопроизвольно отменили приём тамоксифена, одна пациентка чётко следовала режиму терапии); то время как у 90,74 % (рис. 1) болезнь не прогрессировала. Большинство опрошенных, а именно 59,26 % ($n = 32$), продолжают терапию тамоксифеном в прежней дозировке и без перерывов. Оставшиеся 40,74 % ($n = 22$) прекратили приём тамоксифена. В этой группе 9 пациенток перешли на альтернативное лечение, используя ингибиторы ароматазы, а 13 самостоятельно прекратили приём препарата из-за непереносимости.

За исключением тамоксифен-индуцированных альтераций эндометрия, частота возникновения побочных эффектов лекарственных средств была выше в группе пациенток, прекративших приём тамоксифена (табл. 1).

На протяжении пятилетнего периода мониторинга, установлено, что 57,4 % обследуемых (общее число — 31) посещали акушера-гинеколога с частотой не менее одного раза в год, в то время как 42,59 % ($n = 23$) обращались за гинекологической помощью реже одного раза в год.

Отмечено существенное различие в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога между группами пациенток. В группе пациенток, продолжающих терапию тамоксифеном, 75 % ($n = 24$) регулярно наблюдались у акушера-гинеколога. В противоположность этому, в группе пациенток, прекративших приём тамоксифена, лишь 31,82 % ($n = 7$) соблюдали регулярность посещений. Примечательно, что в подгруппе пациенток, прекративших приём тамоксифена из-за его плохой переносимости ($n = 13$), регулярность наблюдения была наименьшей, составив 7,69 %.

Из тринадцати пациенток (100 %), самостоятельно прекративших терапию тамоксифеном из-за неблагоприятной переносимости, у десяти (76,92 %) наблюдались приливы. При этом у семи из них (53,85 %) был обнаружен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*. Астения была зафиксирована у восьми участниц (61,54 %), и у семи из них (53,85 %) выявлен гомозиготный референсный генотип 42614AA по rs1057910 гена *CYP2C9*.

В указанной подгруппе, гиперплазия эндометрия в процессе лечения была диагностирована у четырёх

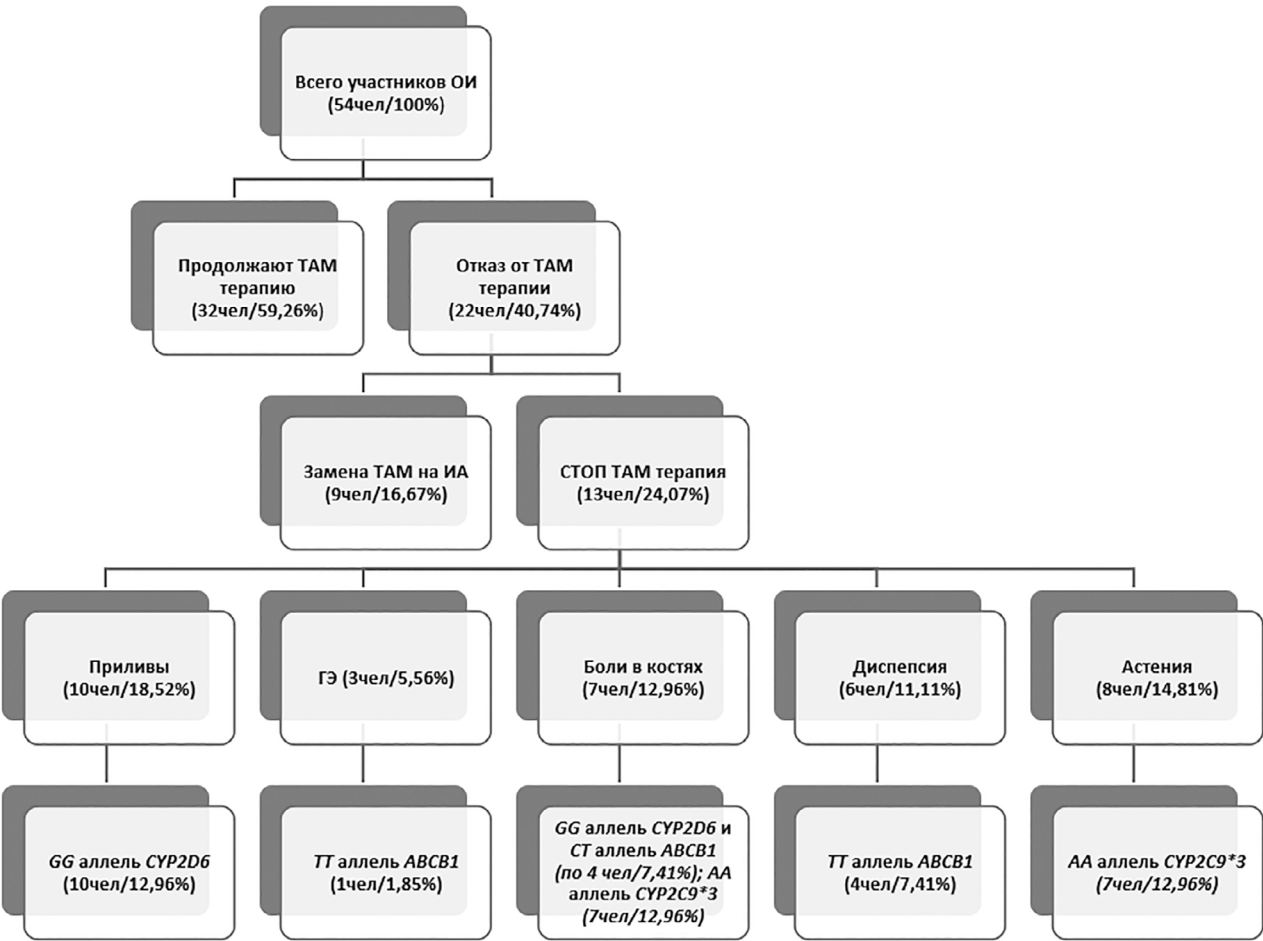


Рис. 1. Результаты исследования приверженности лечению во взаимосвязи с наличием полиморфных вариантов генов системы цитохрома Р-450 и гена *ABCB1*

Fig. 1. Results of the study of adherence in relation to the presence of polymorphic variants of the cytochrome P-450 system genes and the *ABCB1* gene

Примечания: ОИ — опросное исследование; ТАМ — тамоксифен; СТОП ТАМ — прекращение терапии тамоксифеном; ГЭ — гиперплазия эндометрия; ИА — ингибиторы ароматазы.

Notes: ОИ — questionnaire survey; ТАМ — tamoxifen; СТОП ТАМ — discontinuation of tamoxifen therapy; ГЭ — endometrial hyperplasia; ИА — aromatase inhibitors.

Таблица 1

Сравнение нежелательных лекарственных реакций тамоксифена в двух группах пациенток с раком молочной железы: продолжающих и прекративших приём препарата

Table 1

Comparison of adverse drug reactions of tamoxifen in two groups of patients with breast cancer: those who continued and those who stopped taking the drug

Нежелательная лекарственная реакция	Продолжают терапию тамоксифеном, n (%)	Прекратили приём тамоксифена, n (%)	Δ%
Тамоксифен-индуцированные альтерации эндометрия	7 (21,88 %)	4 (18,18 %)	3,7
Приливы	21 (65,63 %)	17 (77,27 %)	−11,64
Астения	15 (46,88 %)	12 (54,55 %)	−7,67
Боли в костях	15 (46,88 %)	12 (54,55 %)	−7,67
Диспепсия	5 (15,63 %)	2 (22,22 %)	−6,59
Всего	32 (100 %)	22 (100 %)	0

женщин (30,77 %), а генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435T>C был выявлен только у одной пациентки (7,69 %). Семь пациенток (53,85 %) жаловались на костные боли; у четырёх из них (30,77 %) обнаружен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6**4, у такого же количества (30,77 %) — генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435T>C, у всех пациенток этой группы (53,85 %) выявлен генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9**3. По полученным данным, указанные полиморфные варианты демонстрируют статистически значимую связь с возникновением болей в костях. Диспепсические явления наблюдались у шести пациенток (46,15 %), причём у четырёх (30,77 %) был генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435T>C (см. рис. 1).

Во всех анализируемых группах пациенток прослеживается закономерность: более выраженные НЛР тамоксифена чаще возникают у лиц с определёнными генетическими вариациями. Эти полиморфизмы затрагивают гены, ответственные за синтез ферментов цитохрома Р-450 и транспортных белков, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

Заключение / Conclusion

Клиническое применение фармакогенетики для повышения приверженности возможно в следующих аспектах:

1. Персонализация дозы — увеличение дозы у медленных метаболизаторов или переход на ингибиторы ароматазы у пациенток с высоким риском неэффективности.

2. Прогнозирование токсичности — предотвращение отмены препарата из-за НЛР.

3. Обучение пациенток — объяснение генетических причин индивидуального ответа на терапию повышает мотивацию к соблюдению режима приёма [6].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование перед назначением тамоксифена может улучшить приверженность лечению за счёт персонализации терапии и снижения частоты нежелательных лекарственных явлений. Внедрение генетического скрининга в клиническую практику требует дальнейших исследований, но уже сейчас способно повысить приверженность лечению РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубенко Екатерина Олеговна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kate.golubenko@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>
РИНЦ SPIN-код: 1673-7945

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina O. Golubenko — Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: kate.golubenko@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>
RSCI SPIN code: 1673-7945

Marina I. Savelyeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
RSCI SPIN code: 2434-6458

Коренная Вера Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: drkorennaya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>
РИНЦ SPIN-код: 9940-6413

Vera V. Korennaya — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: drkorennaya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>
RSCI SPIN code: 9940-6413

Список литературы / References

1. Drullinsky PR, Hurvitz SA. Mechanistic basis for PI3K inhibitor antitumor activity and adverse reactions in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun;181(2):233-248. doi: 10.1007/s10549-020-05618-1.
2. Kolberg HC, Jackisch C, Hurvitz SA, et al. Is weight-based IV dosing of trastuzumab preferable to SC fixed-dose in some patients? A systematic scoping review. *Breast.* 2021 Jun;57:95-103. doi: 10.1016/j.breast.2021.03.003.
3. Chan CWH, Law BMH, So WKW, et al. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Jun;146(6):1395-1404. doi: 10.1007/s00432-020-03206-w.
4. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования. *Фарматека.* 2022;29(11-12):118-126. [Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZhA, et al. Clinical

significance of genetic polymorphism of tamoxifen metabolic enzymes and transporters in breast cancer: results of a population-based cohort study. *Farmateka.* 2022;29(11-12):118-126. (In Russ.)). doi: 10.18565/farmateka.2022.11-12.118-126.

5. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования). *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022;(1):63-73. [Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZA, et al. Predictive modeling of adverse events of tamoxifen therapy for breast cancer (results of a cohort study). *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2022;(1):63-73. (In Russ.)). doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73.

6. Bolhuis K, Bond MJG, Van Amerongen MJ, et al; Dutch Colorectal Cancer Group Liver Expert Panel. The role of tumour biological factors in technical anatomical resectability assessment of colorectal liver metastases following induction systemic treatment: An analysis of the Dutch CAIRO5 trial. *Eur J Cancer.* 2023 Apr;183:49-59. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.013.



Падения пожилых пациентов и их ассоциация с генетическими факторами

Шалыгин В. А.^{1,2}, Савельева М. И.³, Синицина И. И.¹, Ильина Е. С.¹, Черняева М. С.^{1,4}, Сычев Д. А.^{1,5}

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

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) второе место среди причин смерти от травм (исключая намеренные) занимают падения. Выявлена многофакторная структура развития падений, в которой выделяются внутренние (особенности организма) и внешние (факторы внешней среды), а также немодифицируемые и модифицируемые. К лекарственным средствам (модифицируемый фактор), повышающим риски падений, относят психотропные препараты (антидепрессанты, снотворные, антипсихотические, противосудорожные ЛС), наркотические анальгетики, гипогликемические ЛС, и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антиаритмические, диуретические, гипотензивные). Для многих из них дозировка может быть оптимизирована на основе фармакогенетических вариантов. Однако имеется лишь скудная эмпирическая информация о влиянии геномных вариаций на риск падений у пожилых людей и подчёркивается необходимость дальнейших молекулярных и клинических исследований.

Цель исследования. Оценить возможность предупреждения падений пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём оптимизации фармакотерапии на основе фармакогенетических показателей.

Материалы и методы. Изучены 172 истории болезни людей старше 65 лет с коморбидными сердечно-сосудистыми патологиями, проходящие лечение в многопрофильном стационаре города Москвы за период с 2017 по 2020 год. У всех из них проведён забор крови для проведения генотипирования по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* методом полимеразной цепной реакции — ПЦР (real-time PCR). Все полученные данные проанализированы попарно с помощью таблиц сопряжённости, для определения статистической достоверности использовались методы — χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Проведена проверка распределения генотипов на соответствие уравнению Харди–Вайнберга. Для подтверждения полученных расчётов дополнительно проведено построение математических моделей с помощью логистических регрессий с пошаговым отбором фильтров. Достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы данные генотипирования в группах сравнения: 40 пациентов, перенёвших падение за последний год, и 132 пациента без падений. По результатам фармакогенетического исследования не выявлено статистически значимой разницы между пациентами из нашей выборки с падениями и без в анамнезе по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* и фенотипам гена *CYP2C19*. Однако отмечен более широкий спектр полученных данных при оценке генотипов в подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии. Отмечено преобладание гетерозиготных и минорных генотипов (СТ/ТТ) по *CYP2C19*17* у упавших пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$). Обнаружено преобладание гетерозиготного генотипа, характеризующегося как «промежуточный» метаболизатор, среди упавших пациентов в подгруппах, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке по полиморфизму *CYP2C19*2* (GA/AA) ($p = 0,044$), у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды полиморфизма *CYP2C19*17* (СТ) ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* ($p = 0,029$), у принимающих альфа-адреноблокаторы полиморфизма *CYP3A5*3* (GA) ($p = 0,026$). У пациентов с падениями и сахарным диабетом (в качестве сопутствующего заболевания) в анамнезе преобладает гетерозиготный генотип (GA) по *CYP3A5*3* ($p = 0,006$), что коррелирует ($p = 0,01$) с данными подгруппы пациентов, принимающих гипогликемическую терапию.

Заключение. Таким образом, более пристальное внимание к пациентам с гетерозиготным и минорными вариантами генотипов с целью профилактики падений весьма оправдано. Необходимо рассматривать возможность проведения анализа вероятности падений, обеспечить назначение препаратов в меньших (по возможности) дозах, проводить более тщательный мониторинг состояния здоровья.

Ключевые слова: падения; пожилой возраст; гериатрические пациенты; лекарственно-индуцированные падения; система цитохрома P450; оптимизация терапии

Для цитирования:

Шалыгин В. А., Савельева М. И., Синицина И. И., Ильина Е. С., Черняева М. С., Сычев Д. А. Падения пожилых пациентов и их ассоциация с генетическими факторами. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):41–48. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-41-48>. EDN: KFCQWH.

Поступила: 15.01.2025. В доработанном виде: 20.02.2025. Принята к печати: 17.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Falls in elderly patients and their association with genetic factors

Vladimir A. Shalygin^{1,2}, Marina I. Savelyeva³, Irina I. Sinitsina¹, Ekaterina S. Ilyina¹, Marina S. Chernyaeva^{1,4}, Dmitry A. Sychev^{1,5}

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

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

⁴ Hospital for War Veterans № 2, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Abstract

According to statistics from the World Health Organization (WHO), falls are the second leading cause of death from injury (excluding intentional). A multifactorial structure of the development of falls has been identified, in which internal (body features) and external (environmental factors), as well as unmodifiable and modifiable, are distinguished. Medications (modifiable factor) that increase the risk of falls include psychotropic drugs (antidepressants, hypnotics, antipsychotics, anticonvulsants), narcotic analgesics, hypoglycemic drugs, and drugs used to treat diseases of the cardiovascular system (antiarrhythmic, diuretic, hypotensive). For many of them, the dosage can be optimized based on pharmacogenetic options. However, there is only scant empirical information on the effect of genomic variations on the risk of falls in the elderly, and the need for further molecular and clinical studies is emphasized.

Objective. To evaluate the possibility of preventing falls in elderly patients with comorbid cardiovascular pathology by optimizing pharmacotherapy based on pharmacogenetic parameters.

Materials and methods. We studied 172 medical records of people over 65 years of age with comorbid cardiovascular pathologies undergoing treatment in a multidisciplinary hospital in Moscow for the period from 2017 to 2020. All of them underwent blood sampling for genotyping by polymorphisms *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* by polymerase chain reaction — PCR (real-time PCR). All the data obtained were analyzed in pairs using conjugacy tables. To determine statistical reliability, Pearson's χ^2 methods and Fisher's exact criterion were used. The genotype distribution was checked for compliance with the Hardy–Weinberg equation. To confirm the calculations obtained, mathematical models were additionally constructed using logistic regressions with step-by-step filter selection. The values of $p < 0.05$ were considered reliable.

Results. The genotyping data was analyzed in comparison groups: 40 patients who had a fall in the last year, and 132 patients without falls. According to the results of the pharmacogenetic study, there was no significant (statistically) difference between patients from our sample with and without falls in the history of *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* polymorphisms and *CYP2C19* gene phenotypes. However, a wider range of data was obtained when assessing genotypes in subgroups of patients according to the therapy taken and the presence of concomitant pathology. The predominance of heterozygous and minor genotypes (CT/TT) according to *CYP2C19*17* was noted in collapsed patients taking beta-blockers in ophthalmic and oral forms simultaneously ($p = 0.05$). A predominance of the heterozygous genotype, characterized as an "intermediate" metabolizer, was found among the fallen patients in the subgroups taking enteric acetylsalicylic acid according to the *CYP2C19*2* (GA/AA) polymorphism ($p = 0.044$), in those taking inhaled glucocorticoids of the *CYP2C19*17* (CT) polymorphism ($p = 0.047$) and phenotypic variants of the gene *CYP2C19* ($p = 0.029$), in patients taking alpha-blockers of the *CYP3A5*3* (GA) polymorphism ($p = 0.026$). Patients with falls and diabetes mellitus (as a concomitant disease) have a history of heterozygous genotype (GA) for *CYP3A5*3* ($p = 0.006$), which correlates ($p = 0.01$) with data from a subgroup of patients taking hypoglycemic therapy.

Conclusion. Thus, closer attention to patients with heterozygous and minor genotype variants in order to prevent falls is highly justified. It is necessary to consider the possibility of analyzing the likelihood of falls, to ensure that drugs are prescribed in lower doses, if possible, and to monitor the state of health of elderly patients more closely.

Keywords: falls; old age; geriatric patients; drug-induced falls; cytochrome P450 system; optimization of therapy

For citations:

Shalygin VA, Savelyeva MI, Sinitsina II, Ilyina ES, Chernyaeva MS, Sychev DA. Falls in elderly patients and their association with genetic factors. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):41–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-41-48>. EDN: KFCQWH.

Received: 15.01.2025. **Revision received:** 20.02.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Современное общество и мировая тенденция к старению населения ставит перед медициной ряд новых вызовов. Основной организационной целью, определяющей качество медицинской помощи, служит безопасность пациента, а следовательно — максимально возможное предупреждение возникновения неблагоприятных событий, определяемых как побочные реакции, травмы или другие непреднамеренные повреждения, которые приводят к инвалидности или дисфункции различной степени тяжести, временной или постоянной потере трудоспособности, и/или продлению срока пребывания в медицинском учреждении [1].

Так, в социально-медицинской сфере одной из значимых проблем являются падения. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) второе место среди причин смерти от травм (исключая намеренные) занимают падения [2]. Отмечается, что средние затраты на лечение пациентов после падения составляют 3611 и 1049 долларов США на человека в Финляндии и Австралии соответственно [2]. Наиболее часто падения отмечаются в детской, пожилой и, совместно с последней, старческой возрастных категориях [2, 3]. При этом для пожилых они не

только проявляются чаще (у трети в течение года, а при возрасте старше 75 лет — более половины), но и с большей вероятностью заканчиваются травмами или даже летальным исходом [2–6].

Определяется растущий интерес к теме как зарубежных, так и отечественных авторов, несмотря на то что подчёркивается — что проблема до сих пор является недооценённой [7]. На текущий момент выявлена многофакторная структура развития падений. Выделяются внутренние (особенности организма) и внешние (факторы внешней среды), а также не модифицируемые и, что более интересно для исследователей и практиков, модифицируемые причины развития падений [1, 4, 5, 8].

К внутренним факторам, увеличивающим риски падения, относят — возраст (особенно пожилой и старческий), генетические особенности, пол, старческую астению и снижение силы в нижних конечностях, расстройства баланса и походки, нарушения моче-выделительной функции, ХОБЛ, сахарный диабет, сердечную недостаточность, остеопению или остеопороз, множественную коморбидную патологию, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, нарушения сенсорных органов (зрения и слуха), страх падений. К внешним факторам относятся параметры окружающей среды, включая отсутствие облегчающих

передвижение средств (трости, ходунки и пр.), неправильно подобранную или некачественную обувь, сниженное освещение, особенности поверхности, по которой осуществляется передвижение — лестницы, скользкие или неровные поверхности, уклон и т. д. Возраст, генетические особенности и пол предполагаются немодифицируемыми факторами, а физическая функция и факторы окружающей среды — модифицируемыми [8–14].

Из модифицируемых факторов риска отдельно выделяют неблагоприятные реакции на фармакотерапию, полипрагмазию — одновременный приём пяти или более лекарственных средств (ЛС) и само использование определённых групп ЛС в качестве фактора, ассоциированного с развитием падений [15, 16].

Таким образом, к лекарственным средствам, повышающим риски развития падений (сокращённо ЛСПРП или FRIDS в иностранной англоязычной литературе) относят преимущественно психотропные препараты (антидепрессанты, снотворные, антипсихотические, противосудорожные ЛС), наркотические анальгетики, гипогликемические ЛС, и препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (антиаритмические, диуретические, гипотензивные) [4, 15, 17].

Помимо прочего, в век хронических заболеваний всё чаще требуется обеспечение персонифицированного подхода для обеспечения безопасности лечения и минимизации побочных эффектов, в этих условиях особенно актуальны исследования и мероприятия по выявлению индивидуальных, в том числе генетических, факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ещё в исследовании 2017 года отмечено, что для многих из вышеперечисленных препаратов дозировка может быть оптимизирована на основе фармакогенетических вариантов. Хотя отмечается, что имеется лишь скудная эмпирическая информация о влиянии геномных вариаций на риск падений у пожилых людей и подчёркивается необходимость дальнейших молекулярных и клинических исследований [18].

Также было установлено, что экспрессия *CYP3A4* у пациентов является основным фактором, определяющим концентрацию клоназепама в плазме крови в зависимости от дозы и массы тела. Таким образом, проспективный анализ экспрессии *CYP3A4* у пациентов может выявить пациентов, являющихся медленными метаболиторами, с более высоким риском развития побочных эффектов, включая головокружение, сонливость и падения. Корректировка терапии клоназепамом с учётом экспрессии *CYP3A4* может способствовать предотвращению побочных эффектов, вызванных неправильной дозировкой у пациентов [19].

Проводилась оценка полиморфизмов ряда генов, а именно *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, *CYP2C9*, *CYP2C19*. Установлено повышение рисков развития падений

пожилых людей, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, с носительством полиморфизмов *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* (на 36 и 18 % соответственно) при сравнении с пациентами без представленных полиморфизмов. При этом выявлена обратная связь с падениями при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у людей с «диким» вариантом полиморфизма гена *CYP2C19*. Отмечается увеличение вероятности падений при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов у лиц с гетерозиготным и минорным полиморфизмами *CYP2C19*2* [20].

Таким образом, выявление новых фармакогенетических факторов развития падений с целью их дальнейшей профилактики может служить перспективным направлением исследований.

Цель / Objective

Оценить возможность предупреждения падений пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём оптимизации фармакотерапии на основе фармакогенетических показателей.

Материалы и методы / Materials and methods

Нами были изучены 172 истории болезни людей старше 65 лет с коморбидными сердечно-сосудистыми патологиями, получившие лечение в многопрофильном стационаре города Москвы за период с 2017 по 2020 год, которые были разделены на 2 группы — исследуемую с падениями ($n = 40$ — 23,3 %) и контрольную без падений ($n = 132$ — 76,7 %) в анамнезе за последний год.

В исследовании приняли участие пациенты, соответствующие следующим критериям — люди старше 65 лет, без выраженных когнитивных нарушений с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, с регулярным приёмом более 5 препаратов, в том числе бета-адреноблокаторы и/или бензодиазепиновые транквилизаторы или Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон).

Из исследования исключались пациенты с тяжёлыми патологиями или декомпенсированные по соматическому и ментальному статусу — с проявлениями деменции средней и большей степени тяжести, имеющие грубую неврологическую патологию, выраженные проявления дыхательной или сердечной недостаточности (от 3 функционального класса), с выраженной старческой астенией, при наличии активного онкологического процесса, имеющие вредные привычки (употребление алкоголя, наркотиков, курящие), и, разумеется, отказавшиеся от участия в исследовании.

Медицинская документация, в том числе листы назначений оценивались на предмет получаемой терапии и наличия факторов риска падений. Если отсутствовала вся необходимая информация — недостающие данные

уточнялись непосредственно у самих пациентов. У всех из них проведён забор крови для проведения генотипирования по полиморфизмам *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР; *англ.* real-time PCR). Демографические данные групп представлены в табл. 1.

Таблица 1
Демографические данные исследуемых групп

Table 1

Demographic data of the study groups

Показатели	С падениями (исследуемая группа, <i>n</i> = 40)	Без падений (контрольная группа, <i>n</i> = 132)	Всего (<i>n</i> = 172)
Пол			
Мужчины, абс. ч. (%)	7 (17,5 %)	32 (24,2 %)	39 (22,7 %)
Женщины, абс. ч. (%)	33 (82,5 %)	100 (72,8 %)	133 (77,3 %)
Возраст			
Средний	81,2±7,3	86,9±4,5	85,6±5,8
Минимальный	65	80	65
Максимальный	94	97	97

К контрольной группе (*n* = 132) нами были добавлены литературные данные о распространённости *CYP2D6*4* (*n* = 93) [21] (аналогичных данных в российских публикациях по другим исследованным полиморфизмам нами найдено не было) с которыми тоже была проведена сравнительная оценка полученных результатов.

В каждой из групп были выделены подгруппы по применяемым лекарственным средствам. Всё исследование состояло из нескольких подэтапов выполнявшихся последовательно:

1) сбор анамнеза, оценка медицинской документации и забор крови на генотипирование;

2) проведение генотипирования методом ПЦР и составление общей базы данных с полученными сведениями;

3) оценка распространённости представленных генетических полиморфизмов внутри групп;

4) анализ их распространённости в подгруппах по применяемым лекарственным средствам;

5) сравнение полученных данных между собой и, в отношении полиморфизма *CYP2D6*4* с данными его распространённости, взятыми из литературных источников (*n* = 93).

Все полученные данные через статистический пакет IBM SPSS STATISTICS версии 20 проанализированы попарно с помощью таблиц сопряжённости, для определения статистической достоверности использовались методы — χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для подтверждения полученных расчётов

дополнительно проведено построение математических моделей с помощью логистических регрессий с пошаговым отбором фильтров. Достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты / Results

Проанализированы данные генотипирования 172 пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Основную группу составили 40 пациентов, перенёсших падение за последний год, а группу сравнения — 132 пациента без падений.

Демографический состав основной группы был представлен 33 (82,5 %) женщинами и 7 (17,5 %) мужчинами; средний возраст составил 81,2±7,3 лет. В группе сравнения находилось 100 (75,8 %) женщин и 32 (24,2 %) мужчины, со средним возрастом 86,9±4,5 лет.

При проверке равновесия Харди–Вайнберга в распределении аллелей и генотипов в популяции было выявлено его соблюдение в обеих представленных группах ($p \geq 0,05$), что свидетельствует о соответствии частотного распределения аллелей и генотипов в исследуемых группах в общей популяции и в нашей выборке данных (табл. 2).

Таблица 2

Распределение соответствия равновесию Харди–Вайнберга в группах

Table 2

Distribution of Hardy–Weinberg equilibrium in groups

Генетические полиморфизмы	Основная группа		Контрольная группа	
	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
<i>CYP3A4*22</i>	0,026	0,87	0,049	0,82
<i>CYP3A5*3</i>	0,82	0,37	0,69	0,4
<i>CYP2D6*4</i>	1,246	0,26	3,73	0,053
<i>CYP2C19*2</i>	0,29	0,58	0,71	0,4
<i>CYP2C19*3</i>	—	—	—	—
<i>CYP2C19*17</i>	0,38	0,54	1,4	0,23

Результаты генотипирования на носительство полиморфизмов *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* представлены в табл. 3.

Учитывая несколько полиморфизмов гена *CYP2C19*, дополнительно было проведено разделение по фенотипическим вариантам гена в группе с падениями и без. В общей сложности, нами получено 6 фенотипических вариантов гена в каждой из групп (табл. 4).

При сравнении групп между собой с использованием критерия χ^2 Пирсона достоверных различий между выборками по полиморфизмам *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* в корреляции с падениями не получено, в случае с по-

Таблица 3

Результаты распределения носительства полиморфных вариантов исследуемых генов в группах пациентов с падениями и без

Table 3

Results of the distribution of the carriage of polymorphic variants of the studied genes in the groups of patients with falls and without

Генетические полиморфизмы	Распределение генотипов (абс. ч. /%)						p
	Упавшие			Без падений			
CYP3A4*22	CC(38/95 %)	CT (2/5 %)	—	CC (127/96 %)	CT (5/3,8 %)	—	0,67
CYP3A5*3	GG (30/75 %)	GA (10/25 %)	—	GG (109/83 %)	GA (21/16 %)	AA (2/1,5 %)	0,33
CYP2D6*4	GG (28/70 %)	GA (12/30 %)	—	GG (94/71 %)	GA (38/29 %)	—	0,88
CYP2C19*2	GG (31/78 %)	GA (8/20 %)	AA (1/2,5 %)	GG (100/76 %)	GA (31/24 %)	AA (1/0,8 %)	0,61
CYP2C19*3	GG (40/100 %)	—	—	GG (132/100 %)	—	—	—
CYP2C19*17	CC (21/53 %)	CT (17/43 %)	TT (2/5 %)	CC (67/51 %)	CT (50/38 %)	TT (15/11 %)	0.49

Таблица 4

Результаты распределения фенотипических вариантов гена CYP2C19 в основной и контрольной группах (p = 0,715)

Table 4

Results of distribution of phenotypic variants of the CYP2C19 gene in the main and control groups (p = 0,715)

Фенотип гена CYP2C19	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	Всего в обеих группах, абс. (%)
*1/*1	15 (37,5 %)	49 (37,1 %)	64 (37,2 %)
*1/*17	14 (35,0 %)	36 (27,3 %)	50 (29,1 %)
*1/*2	5 (12,5 %)	18 (13,6 %)	23 (13,4 %)
*17/*17	2 (5,0 %)	15 (11,4 %)	17 (9,9 %)
*2/*17	3 (7,5 %)	13 (9,8 %)	16 (9,3 %)
*2/*2	1 (2,5 %)	1 (0,8 %)	2 (1,2 %)

лиморфизмами CYP3A4*22 в корреляции с падениями (p = 0,67), а в случае с полиморфизмами CYP3A5*3 (p = 0,33). Оценка по аллельному варианту CYP2C19*2 между группами не дала достоверных различий (p = 0,61). Расчёты по полиморфизму CYP2C19*17 в сравнении между группами в корреляции с падениями аналогичным образом без статистически значимых различий (p = 0,47). Фенотипические варианты гена CYP2C19 при сравнении в группах вариативность со значимостью не показали (p = 0,715). Достоверных различий аллельных вариантов CYP2D6*4 в группах в корреляции с падениями не выявлено (p = 0,88).

Расчёт различий по полиморфизмам CYP2C19*3 технически не выполним, так как в 100 % случаев, у всех 172 лиц выявлен один и тот же «дикий» генотип — GG.

При апробировании модели бинарной логистической регрессии среди всех генотипов эффективная математическая модель не была получена, из-за того, что при значимой статистической модели и высокой специфичности, чувствительность анализа оказалась на низком уровне в 12 %. Тем не менее, малая группа из четырёх человек носителей гетерозиготного генотипа («AG») гена CYP2C19 в полном составе перенесли падения (10 % от всех падений),

p = 0,003 (согласно расчётам с использованием точного критерия Фишера), что возможно считать предполагаемым предиктором падений, что, тем не менее, требует подтверждения в исследовании с большей выборкой.

В то же время, нами были проанализированы популяционные данные генотипирования по CYP2D6 из литературных источников. Так Федориновым Д.С. с соавт. был проведён анализ носительства генетических полиморфизмов у 93 людей русской национальности, принимающих бета-адреноблокаторы, в результате чего генотип GG был выявлен у 73 человек (78,5 %), генотип GA наблюдался у 3 пациентов (3,2 %) и ещё 17 человек (18,3 %) оказались носителями генотипа CT (рис. 1).

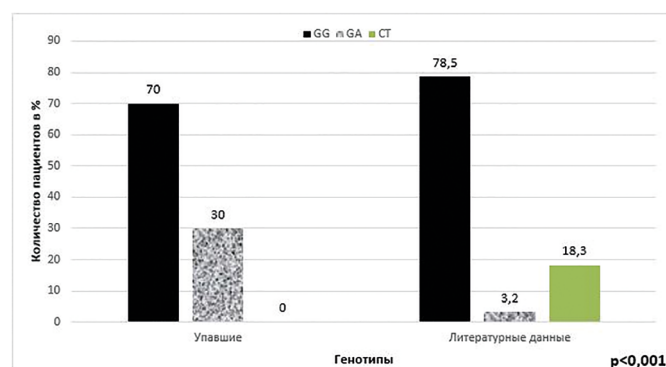


Рис. 1. Распределение генотипов гена CYP2D6 у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в группе с падением в сравнении с литературными популяционными данными

Fig. 1. Distribution of CYP2D6 gene genotypes in patients taking beta-blockers in the group with a drop in comparison with literature population data

Таким образом, при сравнении пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и падениями в анамнезе с литературными популяционными данными по генотипированию CYP2D6 нами получена достоверная разница между группами (p < 0,001) (табл. 5).

Таблица 5

Результаты сравнения распределения носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* между группами пациентов с падениями и популяционными литературными данными

Table 5

Results of comparison of the distribution of the carriage of allelic variants of the *CYP2D6* gene between groups of patients with falls and population literature data

Статистический метод	Значение	Степень свободы	<i>p</i>
χ^2 Пирсона	25,784	2	<0,001
Отношение правдоподобия	28,575	2	<0,001
Количество валидных наблюдений	132		

По результатам фармакогенетического исследования не выявлено статистически значимой разницы между пациентами из нашей выборки с падениями и без в анамнезе по полиморфизмам *CYP2D6**4, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17, *CYP3A5**3, *CYP3A4**22 и фенотипам гена *CYP2C19*. Однако сравнение с литературными популяционными данными полиморфизмов гена *CYP2D6* обнаружено статистически значимое более частое носительство гетерозиготного генотипа (GA) в подгруппе пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ($p < 0,001$).

Обнаружен более широкий спектр полученных данных при оценке генотипов в подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии и наличию сопутствующей патологии. Так, отмечено преобладание гетерозиготных и минорных генотипов (СТ/ТТ) *CYP2C19**17 у упавших пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы в офтальмологической и пероральной формах одновременно ($p = 0,05$).

Обращает внимание преобладание гетерозиготного генотипа, характеризующегося как «промежуточный» метаболит, среди упавших пациентов в подгруппах, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке по полиморфизму *CYP2C19**2 (GA/AA) ($p = 0,044$), у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды полиморфизма *CYP2C19**17 (СТ) ($p = 0,047$) и фенотипическим вариантам гена *CYP2C19* ($p = 0,029$), у принимающих альфа-адреноблокаторы полиморфизма *CYP3A5**3 (GA) ($p = 0,026$). Учитывая отсутствие специфич-

ности ферментов, кодируемых данными генами к вышеобозначенным группам препаратов, наталкивает на суждение об опосредованном влиянии «менее эффективного метаболизма» на развития побочных лекарственных реакций, в том числе и падений.

Похожим образом, у пациентов с падениями и сахарным диабетом (в качестве сопутствующего заболевания) в анамнезе преобладает гетерозиготный генотип (GA) по *CYP3A5**3 ($p = 0,006$), что коррелирует ($p = 0,01$) с данными подгруппы пациентов, принимающих гипогликемическую терапию.

В исследовании *Нат АС с соавт.*, которое они опубликовали в 2017 году, выявлено увеличение вероятности развития падений при назначении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с гетерозиготным или минорным полиморфизмами гена *CYP2C19* ($p < 0,001$), что подтверждает оптимальность наличия «дикого» генотипа [20]. Данные нашего исследования косвенным образом пересекаются с результатами работы, *Эрдмана В.В. с соавт.*, которые предположили о необходимости наличия аллелей, обеспечивающих эффективный метаболизм ксенобиотиков, как фактора выживаемости пожилых пациентов с целью достижения ими долголетия [22].

Заключение / Conclusion

Таким образом, более пристальное внимание к пациентам с гетерозиготным и минорным вариантами генотипов с целью профилактики падений весьма оправдано. В этом случае необходимо рассмотреть возможность проведения анализа вероятности развития падений, обеспечить назначение (особенно стартовое) препаратов меньших (по возможности) дозах по возможности и более тщательный мониторинг состояния здоровья. Перспективно обнаружение и разработка новых, более достоверных способов выявления пациентов с повышенными рисками развития падений. Кроме того, необходимо проведение дополнительных более масштабных и узконаправленных исследований, направленных на выявление генетических факторов, способствующих увеличению риска развития падений.

Из-за большого количества оцениваемых параметров наше исследование имеет ряд ограничений в виде разнородности общей выборки и малочисленности некоторых из анализируемых групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шалыгин Владимир Андреевич — к. м. н. кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; врач приёмного отделения, врач-клинический фармаколог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: staffoffrost@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

РИНЦ SPIN-код: 9598-6574

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

Синицина Ирина Ивановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

РИНЦ SPIN-код: 3798-6945

Ильина Екатерина Сергеевна — преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: katelina@mail.ru

РИНЦ SPIN-код: 1472-7776

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заведующий 5-м гериатрическим отделением ГБУЗ «ГВБ № 2 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: Pilya.ru@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Shalygin — PhD, Cand. Sci. (Med), Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; emergency department doctor, clinical pharmacologist, FSBF FRCC of the FMBA, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: staffoffrost@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

RSCI SPIN code: 9598-6574

Marina I. Savelyeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

RSCI SPIN code: 2434-6458

Irina I. Sinitsina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

RSCI SPIN code: 3798-6945

Ekaterina S. Ilyina — Lecturer at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: katelina@mail.ru

RSCI SPIN code: 1472-7776

Marina S. Chernyaeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Head of the 5th Geriatric Department Hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russian Federation

e-mail: Pilya.ru@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

РИНЦ SPIN-код: 2244-0320

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

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

Список литературы / References

1. Falcão RMM, Costa KNFM, Fernandes MDGM, et al. Risk of falls in hospitalized elderly people. Risco de quedas em pessoas idosas hospitalizadas. *Rev Gaucha Enferm.* 2019;40(spe):e20180266. doi:10.1590/1983-1447.2019.20180266.
2. Информационный бюллетень ВОЗ. Падения. Апрель 2021. [WHO Newsletter. Falls. April 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>
3. Lee J, Choi M, Kim CO. Falls, a fear of falling and related factors in older adults with complex chronic disease. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):4964-4972. doi:10.1111/jocn.13995.
4. Seppala LJ, Kamkar N, van Poelgeest EP, et al. Medication reviews and deprescribing as a single intervention in falls prevention: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Age Ageing.* 2023 Sep 1;52(9):afad188. doi: 10.1093/ageing/afad188.]. *Age Ageing.* 2022;51(9):afac191. doi:10.1093/ageing/afac191
5. Tsai YJ, Yang PY, Yang YC, Lin MR, Wang YW. Prevalence and risk factors of falls among community-dwelling older people: results from three consecutive waves of the national health interview survey in Taiwan. *BMC Geriatr.* 2020 Dec 9;20(1):529. doi: 10.1186/s12877-020-01922-z.
6. Ganz DA, Latham NK. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;382(8):734-743. doi:10.1056/NEJMc1903252.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Ерусланова К.А., и др. Профилактика падений у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2023;1(13):14-28. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Eruslanova KA, et al. Prevention of falls in the elderly and senile patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2023;1(13):14-28. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2023-14-28.
8. Ясенская М.А., Андрев Л. Частота, причины и профилактика падений у пожилых в учреждениях долговременного ухода РФ. *Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник. Социальное обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов трудоспособного возраста.* 2019;(17):189-202. [Yasenskaya MA, Andrev L. Frequency, causes and prevention of falls in the elder gein institutions of long-term care of the russian federation. Social Services for Families and Children: Scientific and Methodological Collection. *Social Services for Elderly Citizens and Disabled People of Working Age.* 2019;(17):189-202 (In Russ.)].
9. Heng H, Jazayeri D, Shaw L, et al. Educating hospital patients to prevent falls: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2019 Sep 17;9(9):e030952. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030952.
10. Дёмин А.В. Особенности развития риска постуральной неустойчивости у людей 65–89 лет в условиях европейского севера России. *Естественные и технические науки.* 2013;3(65):115-118. [Dyomin AV. Features of the development of the risk of postural instability in people aged 65–89 in the European North of Russia. *Natural and Technical Sciences.* 2013;3(65):115-118. (In Russ.)]. URL: <https://rucont.ru/efd/498005>
11. Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. роль страха падений в увеличении их риска. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(6):433-441. [Larina VN, Samkova IA, Kudina EV. Falls As a Problem of an Aging Population, a Modern Look at Risk Factors and Assessment Methods. Role of Fear of Falls in Increasing their Risk. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6):433-441. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441.
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(2):153-185. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Mil'to AS, et al. Falls in older and senile patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(2):153-185. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2021-148-174.
13. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И. Падения у пожилых пациентов: характеристика в зависимости от функционального статуса. *Остеопороз и остеопатии.* 2022; 25(1):4-13. [Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Moroz VI. Falls in older patients: characteristics depending on functional status. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;25(1):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2936>.
14. Замерград М.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А. Головокружение и расстройства равновесия в пожилом возрасте. *Справочник поликлинического врача.* 2017;(5):30-32. [Zamergrad MV, Tkacheva ON, Mkhitarian EA. Dizziness and balance disorders in old age. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2017;(5):30-32. (In Russ.)].
15. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas.* 2013 May;75(1):51-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.009.
16. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., и др. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(1):10-18. [Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, et al. Polypharmacy in elderly patients with falls. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021;24(1):10-18. (In Russ.)]. doi: [org/10.14341/osteol2716](https://doi.org/10.14341/osteol2716).
17. Ming Y, Zecevic A. Medications & Polypharmacy Influence on Recurrent Fallers in Community: a Systematic Review. *Can Geriatr J.* 2018 Mar 26;21(1):14-25. doi: 10.5770/cgj.21.268.
18. Just KS, Schneider KL, Schurig M, et al. Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2017 Aug;18(13):1281-1297. doi: 10.2217/pgs-2017-0018.
19. Tóth K, Csukly G, Sirok D, et al. Optimization of Clonazepam Therapy Adjusted to Patient's CYP3A Status and NAT2 Genotype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Dec 30;19(12):pyw083. doi: 10.1093/ijnp/pyw083.
20. Ham AC, Ziere G, Broer L, et al. CYP2C9 Genotypes Modify Benzodiazepine-Related Fall Risk: Original Results From Three Studies With Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Jan;18(1):88.e1-88.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.021.
21. Федоринов Д.С., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., и др. Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2017;(2):53-57. [Fedorinov DS, Mirzaev KB, Sychev DA. Frequency of CYP2C19*2, CYP2C19*3 allele variants associated with clopidogrel resistance in patients with acs from russian and yakut ethnic groups. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2017;(2):53-57. (In Russ.)].
22. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., и др. Ассоциация с возрастом ДНК-маркеров генов «фармакологического ответа» в этнической группе абхазов. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2020;(2):24-25. [Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktarova IA, et al. Association of DNA markers of "pharmacological response" genes with age in the ethnic group of Abkhazians. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2020;(2):24-25. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0527-2020-2-24-25.



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

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

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

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

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

Аннотация

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

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

Для цитирования:

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

For citations:

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

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

Введение / Introduction

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

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

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

Цель исследования / Objective

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

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

Для иллюстрации приводим следующий клинический случай.

Клинический случай / Clinical case

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

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

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

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

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

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

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

Заключение. Эхографическая картина диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

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

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

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

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

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

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

Холтеровское мониторирование ЭКГ.

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

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

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

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

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

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

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

Сопутствующие заболевания. Гиперплазия предстательной железы. Начальная старческая катаракта.

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

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

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

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

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

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

Обсуждение / Discussion

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

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

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

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

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

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

Заключение / Conclusion

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

Funding

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы / References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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