

# Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога

Д.А.Сычев, Г.Н.Шуев<sup>✉</sup>, Е.С.Торбенков, М.А.Адриянова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>✉</sup>shuevgrigorii@gmail.com

В настоящее время клиническая фармакогенетика является перспективной технологией персонализированной медицины, позволяющей индивидуализировать подход к оценке факторов риска развития заболевания, их профилактики и лечения с применением лекарственных средств (ЛС). Индивидуальный фармакологический ответ на ЛС определяется однонуклеотидными полиморфизмами в генах, кодирующих белки – участники биотрансформации ЛС в организме человека. Нами изучена роль полиморфного маркера *CYP2C9\*3* в ответе на варфарин, полиморфизма гена *CYP2C9* в развитии НПВП-гастропатии, аллельного варианта *CYP2D6\*4* в замедлении биотрансформации трициклических антидепрессантов, *CYP2C19\*2* в снижении эффективности клопидогрела, полиморфизма *SLCO1B1\*5* в частоте нежелательных лекарственных реакций статинов и др. Также нами показаны этнические особенности распределения аллельных вариантов генов. Предложен модуль «Фармакогенетика» в рамках внедрения компьютеризированных систем поддержки принятия решений. Таким образом, фармакогенетическое тестирование – перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, клиническая фармакология, SNP, ген, однонуклеотидный полиморфизм, цитохром P450, транспортеры, неблагоприятные побочные реакции.

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 61–68.

## Review

### Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion

D.A.Sychev, G.N.Shuev<sup>✉</sup>, E.S.Torbenkov, M.A.Adrijanova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

<sup>✉</sup>shuevgrigorii@gmail.com

#### Abstract

Currently, clinical pharmacogenetics is a promising technology of personalized medicine. This makes it possible to assess risk factors for the development of the disease and adverse drug reactions better. Single nucleotide polymorphisms of the ADME determine an individual pharmacological response. We studied the role of *CYP2C9\*3* in response to warfarin, the association between *CYP2C9* and NSAID-gastropathies, the association between *CYP2D6\*4* and the bio-transformation of tricyclic antidepressants, the association between *CYP2C19\*2* and the efficacy of clopidogrel, the association between *SLCO1B1\*5* and statin-induced myopathies. We showed ethnic features of the distribution of allelic variants of genes.

We proposed the module "Pharmacogenetics" in the framework of the introduction of computerized decision support systems. Thus, pharmacogenetic testing is a promising tool for personalized medicine, to improve the quality of therapy.

**Key words:** pharmacogenetics, clinical pharmacology, SNP, gene, single nucleotide polymorphism, cytochrome P450, transporter, adverse drug reactions.

**For citation:** Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adrijanova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 61–68.

Персонализированная или прецизионная медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управления» (профилактика и лечение) [1]. Перспективность развития персонализированной медицины в России неоднократно подчеркивалась в выступлениях министра здравоохранения Российской Федерации В.И.Скворцовой: «Стратегия развития медицинской науки... призвана... обеспечить вхождение страны в новую персонализированную медицину, предполагающее не уход от традиционной медицины, а формирование на основе традиционного базиса персонализированного подхода к каждому человеку с учетом индивидуальной фармакокинетики» [2]. Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии научно-технологического развития России до 2035 г., подписанной президентом РФ в 2016 г. [3].

Сутью методологии персонализированной медицины является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство [1]. При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к уменьшению затрат. Разработка и внедрение технологий персонализированной медицины регламентированы в Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 г. [4]. В настоящее время из всех технологий персонализированной медицины в клиническую практику активно входит фармакогенетическое тестирование [5].

Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения лекарственных средств – ЛС – у пациентов). От фармакогенетики необходимо отличать понятие

фармакогеномика, под которой понимается влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будет доступным для клиники полногеномный анализ, а также, что важнее, клиническая интерпретация подобных исследований [6].

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой точечные мутации, так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, или *single nucleotide polymorphism* (SNP). Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [6]:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций [7];
- резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах [6]:

1) фармакокинетики, когда гены кодируют ферменты биотрансформации и белки-транспортёры ЛС (Р-гликопротеин, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения;

2) фармакодинамике, когда гены кодируют молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующие в патогенетических путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу – NOS).

Однонуклеотидные полиморфизмы характерны как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом, в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства (*wild type*, или «дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на несколько групп [6].

- **Распространенные метаболиторы** (*extensive metabolizers*, EM) – пациенты с обычной скоростью биотрансформации определенных ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т.е. они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов, как правило, эффективны и безопасны стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.
- **Медленные метаболиторы** (*poor metabolizers*, PM) – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (иногда выделяют как *intermedium metabolizers*, IM) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство) или может полностью отсутствовать (гомозиготное носительство).

У медленных метаболиторов ЛС, которые изначально являются активными соединениями, при стандартном режиме дозирования накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных неблагоприятных побочных реакций. Например, нами установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий – гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полимор-

физму *CYP2C9\*3* (генотипы *CYP2C9\*1/\*3* и *CYP2C9\*3/\*3* соответственно) при назначении антикоагулянта из группы антагонистов витамина К варфарина в средней дозе (5 мг/сут) отмечаются более высокие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C9\*1/\*1*), значения минимальной равновесной концентрации варфарина, и, следовательно, чаще отмечается чрезмерная гипокоагуляция и развитие кровотечений [8–11]. Однако нами установлено отсутствие влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность и безопасность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих другие препараты из группы антагонистов витамина К – аценокумарола и фенилина [12, 13], это связано с тем, что в метаболизме аценокумарола (как R- так и S-изомера) принимает участие не только *CYP2C9*, но и другие изоферменты цитохрома P450 (так называемые шунтирующие пути биотрансформации), а в метаболизме фенилина *CYP2C9* вообще не принимает участие (по данным исследования *in silico*). Кроме того, полиморфизм гена *CYP2C9* был ассоциирован с развитием эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с остеоартрозом, в связи с тем, что *CYP2C9* – основной фермент биотрансформации всех НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) [14]. Нами было показано, что у гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2D6\*4*, который ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов, чаще развивались неблагоприятные побочные реакции (нарушения ритма, чрезмерная седация, агитация) по сравнению с носителями дикого генотипа [15–17]. Также, по нашим данным, именно пациенты с хронической сердечной недостаточностью, гетерозиготы и гомозиготы по *CYP2D6\*4*, чаще нуждались в более низких дозах β-адреноблокатора метопролола (подбирается по частоте сердечных сокращений, артериальному давлению, симптомам сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами – носителями дикого генотипа [17, 18].

С другой стороны, если ЛС является пролекарством (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного ЛС в ходе биотрансформации, как правило, в печени), то у медленных метаболиторов образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения. Например, по нашим данным, у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* (генотипы *CYP2C19\*1/\*2* и *CYP2C19\*2/\*2*, соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела при остром коронарном синдроме в средних дозах (нагрузочная доза – 300 мг/сут и поддерживающая – 75 мг/сут) в крови регистрируются более низкие, по сравнению с пациентами с «дикими» генотипами (*CYP2C19\*1/\*1*), концентрации активного метаболита, обладающего антиагрегантным действием, следовательно, у этих пациентов чаще выявляется высокая остаточная реактивность тромбоцитов и чаще развиваются тромбозы коронарных стентов и другие сердечно-сосудистые события (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела), т.е. лечение оказывается малоэффективным [19–21]. Это подтверждено нами при проведении метаанализа отечественных исследований по фармакогенетике клопидогрела. По аналогии, когда при артериальной гипертензии применялся антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан (также является пролекарством), у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* отмечалась более низкая концентрация активного метаболита лозартана E-3174 в моче [22, 23]. При этом данный феномен, выявленный для лозартана, нами был использован для оценки активности *CYP2C9* у пациентов после установки механических протезов клапанов сердца и получающих антикоагулянт варфарин в условиях полипрагмазии: чем выше была кон-

центрация метаболита лозартана E-3174 в моче, тем большая доза варфарина была необходима пациентам для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции [23].

• **Сверхактивные или быстрые метаболитаторы** (ultra extensive metabolizers, UM) – пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС.

Причиной этого явления могут быть однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к синтезу фермента с высокой активностью. Например, аллельный вариант *CYP2C19\*17*: у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20–40 мг/сут) отмечаются более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями «дикого» генотипа и низкая эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии [24, 25]. Есть данные, что у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении антиагреганта клопидогрела образуется больше активного метаболита и увеличивается риск кровотечений при его применении [20–21].

Причиной фенотипа «быстрого метаболитатора» также может быть дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для *CYP2D6* [26]. У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов соответствующих изоферментов цитохрома P450. Методики детекции мультипликации функционально «нормальных» аллелей, пригодных для клинической практики, находятся в стадии разработки.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры органических веществ, также приводят к изменениям фармакокинетики, так как эти белки располагаются на мембранах энтероцитов, гепатоцитов, нефроцитов и таким образом участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Наиболее известными группами таких протеинов являются группа белков транспортеров растворенных веществ (solute carrier group, SLC) и Р-гликопротеин [27].

Например, одна из функций гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов, перенос (так называемый инфлюкс) ряда ксенобиотиков, в том числе и препаратов группы макролидов и статинов из крови внутрь гепатоцита.

В некоторых работах показано, что независимо от активности *CYP3A4* изменялся метаболизм эритромицина у носителей полиморфизма *SLCO1B1\*5*, который определял нарушение работы белка-транспортера, что приводило к снижению скорости поступления эритромицина в гепатоцит и, как следствие, снижению скорости метаболизма антибиотика [28]. Широко известна роль этого полиморфизма в развитии миопатии при применении симвастатина, так, в 2008 г. опубликованы результаты полногеномного ассоциативного анализа (GWAS), где было показано, что у носителей полиморфизма *SLCO1B1\*5* в гетерозиготном (*SLCO1B1\*1/\*5*) и гомозиготном (*SLCO1B1\*5/\*5*) состояниях риск развития миопатии при применении симвастатина увеличивался в 3 и 17 раз соответственно [29]. Изучена частота носительства этого полиморфизма в российских популяциях, обнаружена высокая распространенность гетерозиготного и гомозиготного носительства однонуклеотидного полиморфизма *SLCO1B1\*5* у пациентов с гиперлипидемией, и при назначении таким пациентам статинов можно ожидать развития нежелательных побочных реакций, в том числе рабдомиолиза (нами продемонстрировано увеличение периода полувыведения, максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией) [30–34]. У пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий обнаруже-

но влияние полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего транспортер Р-гликопротеин, на уровень равновесной концентрации сердечного гликозида дигоксина в плазме крови и частоту развития симптомов гликозидной интоксикации [35]. Однако при изучении фармакокинетики нового орального антикоагулянта апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом статистически значимых различий между группами с разными генотипами по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* обнаружено не было [36].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих молекулы-мишени для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС без влияния на фармакокинетические процессы. Например, молекулой-мишенью для антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол, фенилин) является 1 субъединица фермента витамин К эпоксидредуктазы (*VKORC1*) [37–40]. У носителей генотипа *AA* по однонуклеотидному полиморфизму *G1639A* гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к антагонистам витамина К, поэтому, по нашим данным, для пациентов с фибрилляцией предсердий с генотипами *AA* и *GA* необходима для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции (диапазон международного нормализованного отношения 2–3) более низкая поддерживающая доза всех трех применяемых в России препаратов из этой группы: варфарина, аценокумарола и фенилина [13]. У пациентов, принимающих данные препараты, изучены полиморфизмы и других генов, влияющих на фармакодинамику антагонистов витамина К, – *CYP4F2*, *GGCX* [32–34]. Еще один пример ассоциации генетического полиморфизма, не связанного с изменением фармакодинамики: нами обнаружено, что полиморфизмы генов *IL4* и *IL4-Ralfa* могут быть ассоциированы с развитием аллергических реакций при применении β-лактамных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией [41–44].

Следует отметить, что частота генотипов по полиморфизмам генов, для которых нами была выявлена ассоциация с «нарушением» фармакологического ответа (развитие неблагоприятных побочных реакций или неэффективность лечения), значительно варьировала у представителей разных этнических групп, проживающих в многонациональных регионах РФ. Мы изучили частоту аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* среди русских, чукчей, якутов, нанайцев, эвенков, даргинцев, лакцев, аварцев, черкесов, карачаевцев, чеченцев, калмыков, лезгин, курдов, казахов, азербайджанцев [30, 37, 45]. Эти исследования являются основой для понимания этнической чувствительности к ряду ЛС, а также могут использоваться для определения приоритетности внедрения фармакогенетических исследований в клиническую практику того или иного региона РФ.

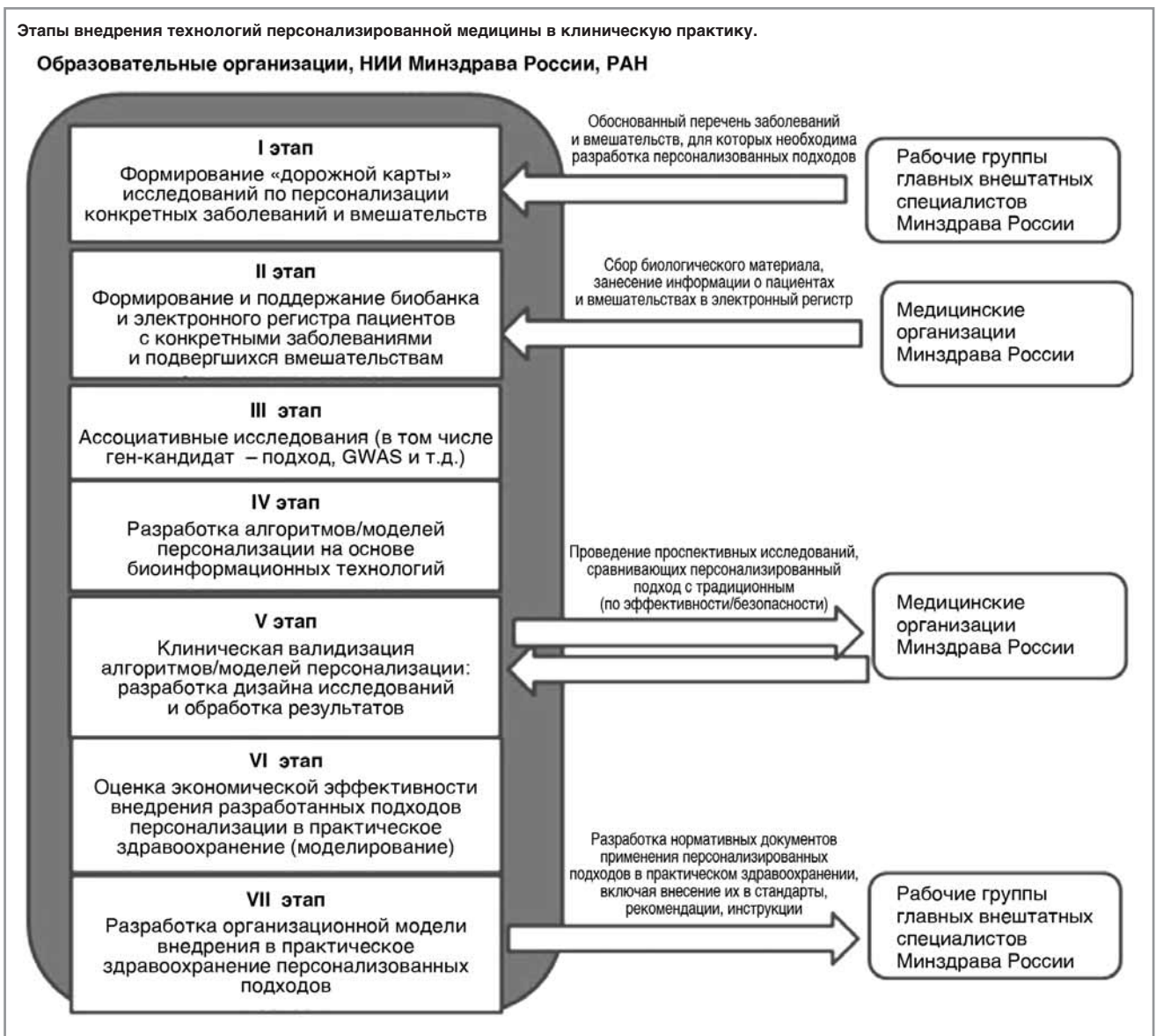
Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуально-фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования [5, 46]. **Фармакогенетический тест** – это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах (наши первые исследования – ПЦР ПДРФ, затем ПЦР в режиме реального времени). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР нами используется кровь или буккальный эпителий больного [6]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному по-

лиморфизму. Как правило, врач – клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста, формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. При этом особую важность для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования приобретает разработка алгоритмов персонализации выбора ЛС и их режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также доказательство эффективности их использования в проспективных сравнительных исследованиях. Нами показано, что применение комплексного алгоритма выбора индивидуальной дозы антикоагулянта варфарина на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1*, по сравнению со стандартным дозированием, способствует снижению частоты кровотечений, эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, уменьшению периода подбора дозы препарата [9–11]. В условиях стационара подобный фармакогенетический подход приводил к уменьшению длительности госпитализации (за счет ускорения подбора дозы), увеличению доли пациентов, выписанных с терапевтическим уровнем гипокоагуляции (МНО 2-3), а в амбулаторных условиях – к уменьшению частоты тромботических осложнений. Нами также проведен клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина [47]. Оказалось, что затраты на оказание ме-

дицинской помощи были меньше почти в 2 раза у пациентов, у которых проводилось фармакогенетическое тестирование. Все это создает основу для повышения доступности фармакогенетического тестирования для пациентов, что подтверждается выполненными нами анализами рынка фармакогенетических тестов в РФ: за период с 2011 по 2014 г. количество коммерческих лабораторий, которые предлагали выполнение фармакогенетических тестов, увеличилось в 2 раза, увеличилась доля корректно составленных заключений по результатам тестирования, снизилась в 2 раза стоимость теста (на примере фармакогенетики варфарина) и уменьшился в 2 раза срок выполнения тестов.

Внедрение фармакогенетического тестирования требует формирования у врачей и, прежде всего, врачей – клинических фармакологов компетенций в области клинической фармакогенетики. Нами с 2013 г. реализуется образовательная программа для врачей (цикл повышения квалификации) «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» [10].

Также перспективным методом эффективной имплементации фармакогенетического тестирования является разработка и внедрение **компьютеризированных систем поддержки принятия решений** [48, 49]. Нами разработан модуль «Фармакогенетика» программного продукта для клинических фармакологов PharmSuite, позволяющий в автоматическом режиме проводить клиническую интер-



претацию результатов фармакогенетического тестирования для персонализации применения антикоагулянтов, антиагрегантов, антидепрессантов, нейрорепарантов.

Накопленный в нашей стране и за рубежом опыт в области клинической фармакогенетики как технологии персонализированной медицины позволил нам сформулировать этапы внедрения технологий персонализированной медицины в клиническую практику (см. рисунок), которые предусматривают ведущую роль образовательных организаций Минздрава России, НИИ Минздрава России и Российской академии наук (РАН), занимающихся междисциплинарными проблемами персонализированной медицины.

**I этап.** Формирование перечня социально значимых для России заболеваний, а также профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС, и прежде всего, из перечня жизненно важных препаратов, утвержденных Минздравом России) для которых существуют проблемы эффективности и безопасности и есть возможность разработки подходов к персонализации данных вмешательств (на основе аналитических обзоров зарубежной и отечественной литературы). В качестве пилотного проекта предлагается взять 3–5 заболеваний и соответствующих профилактических и лечебных вмешательств. На основе обоснованного списка заболеваний и вмешательств, для которых необходима разработка персонализированных подходов, должен быть сформирован план исследований («дорожная карта»). Исполнители: рабочие группы главных внештатных специалистов Минздрава России + образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН). Индикаторы: разработанная дорожная карта исследований.

**II этап.** Этот перечень должен стать основой для формирования электронных регистров пациентов с выбранными заболеваниями, «ответами» на профилактические и лечебные вмешательства (в том числе на применение ЛС – параметры эффективности и безопасности) + сбор биологического материала после подписания информированного согласия в соответствии с юридическими нормами по биоэтике и защите персональных данных. Исполнители: клиники образовательных организаций Минздрава России, клиники НИИ Минздрава России и РАН, медицинские организации Минздрава России (стационары и поликлиники). Плюс одновременное формирование биобанка (кровь, моча, плазма, биоптаты, клетки, ДНК) пациентов (транспортировка биоматериала, выделение ДНК, хранение, маркировка) и поддержание электронного регистра пациентов (исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН). Индикаторы: количество сформированных биобанков и электронных регистров пациентов.

**III этап.** Проведение ассоциативных анализов (клинических исследований): изучение ассоциаций между геномными (ген-кандидат подход и/или GWAS), транскриптомными, протеомными, метаболомными данными (биомаркерами) и развитием заболеваний, «ответами» на профилактические и лечебные вмешательства (в том числе ЛС) с учетом информации из электронных регистров. Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: отчеты и публикации по результатам клинических исследований (возможно, в форме клинических апробаций).

**IV этап.** С помощью биоинформационных технологий разработка моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных. Кроме того, должен проводиться постоянный скрининг литературы и других источников на предмет уже разработанных алгоритмов/моделей персонализации за рубежом для их

последующей клинической валидации в российской популяции пациентов. Исполнитель: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: запатентованные разработанные модели/алгоритмы.

**V этап.** Клиническая валидация разработанных моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных: проспективные клинические исследования сравнения персонализированных и традиционных подходов к применению профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС). Исполнители: клиники образовательных организаций Минздрава России, клиники НИИ Минздрава России и РАН, медицинские организации Минздрава России (ведение пациентов), образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН (геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные исследования). Индикаторы: отчеты и публикации по результатам клинических исследований (возможно, в форме клинических апробаций).

**VI этап.** Оценка экономической эффективности разработанных технологий персонализации профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС) путем построения фармакоэкономических моделей (так называемое Марковское моделирование). Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: отчеты и публикации по фармакоэкономическим анализам.

**VII этап.** Разработка организационной модели внедрения персонализированной технологии в клиническую практику. Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН, профессиональные ассоциации:

- разработка дополнительных образовательных программ повышения квалификации по применению разработанных персонализированных технологий в клиническую практику и включение данных технологий в примерные дополнительные программы повышения квалификации (индикаторы: количество разработанных и реализуемых образовательных программ);
- создание региональных лабораторий персонализированной медицины (с постановкой в них соответствующих методик), в которых могли бы выполняться исследования по выявлению изученных геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных биомаркеров (индикаторы: количество лабораторий и их мощность);
- разработка порядка выполнения данных исследований (правила и порядок забора биоматериала, транспортировки, получения результатов, его интерпретации и представления в медицинской документации – в том числе с помощью разработанных компьютерных сервисов – систем поддержки принятия решений), возможно, в виде ГОСТ. Индикаторы: количество разработанных и внедренных в медицинские информационные системы компьютеризированных систем поддержки принятия решений, разработанный ГОСТ;
- внесение данной технологии в стандарты, клинические рекомендации/протоколы ведения пациентов, инструкции по медицинскому применению препаратов (индикаторы: стандарты, клинические рекомендации/протоколы ведения, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в которые включены технологии персонализированной медицины).

**VIII этап.** Активный мониторинг эффективности и безопасности использования в реальной клинической практике персонализированных подходов при применении профилактических и лечебных мероприятий путем фор-

мирования и поддержания электронного регистра пациентов, которым проводилась персонализация, с периодической оценкой изменений клинического состояния (в том числе исходов), а также сохранение биоматериала этих пациентов.

## Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение о том, что для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо [6]:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом;
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ;
- должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода;
- фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, т.е. должен быть «поставлен» в лаборатории медицинской организации, а в самой медицинской организации должен быть специалист, обладающий компетенцией клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, также возможно и использование специальных компьютерных программ.

Также результаты наших исследований привели нас к выводу о том, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время может принести максимальную пользу для пациентов в следующих случаях:

- при применении ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто – пожизненно) [9–11];
- при применении ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;
- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в том числе и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

С этих позиций, клиническая фармакогенетика – перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику, что может способствовать повышению эффективности и безопасности при применении жизненно важных ЛС, в том числе у пациентов с социально значимыми заболеваниями.

## Литература/References

1. Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform* 2013; 189: 8–231.
2. Минздрав разработал стратегию вхождения России в персонализированную медицину. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/12/10/personal/>. / Минздрав разработал стратегию вхождения России в персонализированную медицину. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/12/10/personal/> [in Russian]
3. Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tekhnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdena-ukazom-prezidenta-rf/>. / Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tekhnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdena-ukazom-prezidenta-rf/>. [in Russian]

4. Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 года. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabr-2012-g-n-2580-r>. / Strategiya razvitiia meditsinskoi nauki v RF do 2025 goda. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabr-2012-g-n-2580-r>. [in Russian]
5. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev* 2013; 65 (3): 987–1009.
6. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В.Г.Кукеса, Н.П.Бочкова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaja farmakogenetika. Pod red. V.G.Kukesa, N.P.Bochkova M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
7. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Аль-Ахмед Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. *Вестн. Росздравнадзора*. 2011; 6: 59–63. / Kukes V.G., Sychev D.A., Al'-Akmed Feisal, Dmitriev V.A. Vliianie individual'nykh osobennostei patsientov na risk razvitiia nezhelatel'nykh lekarstvennykh reaktsii. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2011; 6: 59–63. [in Russian]
8. Иващенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В., и др. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромбогенным риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; 1: 100–5. / Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V., i dr. Rasprostranennost' polimorfizmov genov VKORC1, CYP2C9 i CYP4F2 sredi rossiiskikh patsientov s vysokim tromboticheskim riskom, poluchaiushchikh varfarin v ambulatornykh usloviakh. *Profilakticheskaja i klinicheskaja meditsina*. 2013; 1: 100–5. [in Russian]
9. Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Аль-Ахмед Фейсал. Как сделать терапию варфарином максимально эффективной и безопасной. *Сердце*. 2012; 5: 264–71. / Sychev D.A., Gavrisiuk E.V., Al'-Akmed Feisal. Kak sdelat' terapiju varfarinom maksimal'no effektivnoi i bezopasnoi. *Serdtsje*. 2012; 5: 264–71 [in Russian]
10. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 111–5. / Sychev D.A., Kukes V.G. Russian experience of pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization: a real opportunity for a Russian doctor. *Consilium medicum*. 2013; 15(10): 111–5. [in Russian]
11. Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях. *Тихоокеанский мед. журн*. 2015; 1: 60–2. / Gavrisiuk E.V., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Opyt ispol'zovaniia farmakogeneticheskogo testirovaniia dlia personalizatsii dozirovaniia varfarina v poliklinicheskikh usloviakh. *Tikhookeanskii med. zhurn*. 2015; 1: 60–2. [in Russian]
12. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1 и антикоагулянтное действие аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений. *Вестн. Российской академии медицинских наук*. 2011; 3: 7–9. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. i dr. Polimorfizm genov CYP2C9 i VKORC1 i antikoagulantnoe deistvie atsenokumarola u rossiiskikh patsientov s vysokim riskom tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Vestn. Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2011; 3: 7–9. [in Russian]
13. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В. и др. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 не ассоциированы с развитием кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким тромбозомболическим риском. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 6: 886–8. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Emelianov N.V. i dr. Polimorfizmy genov CYP2C9 i VKORC1 ne assotsiirovany s razvitiem krvotochenii pri primenenii oral'nogo antikoagulianta atsenokumarola u rossiiskikh patsientov s vysokim tromboembolicheskim riskom. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2012; 6: 886–8. [in Russian]
14. Обжержина А.Ю., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Носительство аллеля CYP2C9\*3 прогнозирует развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ремедиум*. 2011; 4: 144. / Obzherina A.Iu., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Nositel'stvo allelia CYP2C9\*3 prognoziruuet razvitie zheludочно-kishechnykh krvotochenii u patsientov s erozivno-iazvennymi porazheniami zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki pri dlitel'nom primenenii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Remedium*. 2011; 4: 144. [in Russian]
15. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А. и др. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 и MDR1 на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (5): 11–5. / Kukes V.G., Ivanets N.N., Sychev D.A. et al. The influence of CYP2D6 and MDR1 genetic polymorphism on

- the antidepressant therapy efficacy and safety in patients with depressive disorders in a psychiatric. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (5): 11–5. [in Russian]
16. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами. *Биомедицина*. 2014; 1: 67–80. / Kukes V.G., Ivanets N.N., Sychev D.A., Psareva N.A. Farmakogenetika sistema tsitokhroma R-450 i bezopasnost' terapii antidepressantami. *Biomeditsina*. 2014; 1: 67–80. [in Russian]
  17. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И. и др. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. *Биомедицина*. 2010; 4: 46–50. / Tashenova A.I., Ismagilov T.G., Savel'eva M.I. i dr. Vliianie polimorfizma gena MDR1, kodiruiushchego R-glikoprotein, na razvitiie neblagopriyatnykh pobochnykh reaksii pri primenenii antidepressantov v usloviakh statsionara psikiatricheskogo profilia. *Biomeditsina*. 2010; 4: 46–50. [in Russian]
  18. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.: Литех, 2011. / Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaiia interpretatsiia rezul'tatov (rekomendatsii dlia praktikuiushchikh vrachei). М.: Litekh, 2011. [in Russian]
  19. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19\*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрел, и здоровых добровольцев. *Биомедицина*. 2013; 1: 117–21. / Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkishchenko V.N. i dr. Chastota polimorfnykh markerov CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 sredi russkoi populatsii i sravnenie rasprostranennosti CYP2C19\*2 u patsientov s ishchemicheskoi bolezn'iu serdtsa, poluchaiushchikh klopido-grel, i zdorovykh dobrovol'tsev. *Biomeditsina*. 2013; 1: 117–21. [in Russian]
  20. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 4: 404–8. / Mirzaev K.B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokof'ev A.B. Znachenie farmakogeneticheskogo testirovaniia po CYP2C19 dlia personalizatsii primeneniia antiagregantov v kardiologicheskoi praktike. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 4: 404–8. [in Russian]
  21. Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В. и др. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 4: 344–54. / Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V. i dr. Vliianie metabolicheskoi aktivnosti izofermenta CYP3A4 i polimorfnykh markerov gena CYP2C19 na antiagregantnyi effekt klopido-grela u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom, perenesshikh chreskozhnoe koronarnoe vmeshatel'stvo. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2015; 4: 344–54. [in Russian]
  22. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Взаимосвязь особенностей дозирования варфарина с активностью CYP2C9, оцененной по содержанию лозартана и его метаболита E-3174 в моче у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. *Кардиология*. 2013; 12: 21–4. / Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Vzaimosviaz' osobennostei dozirovaniia varfarina s aktivnost'iu CYP2C9, otsenЕННОI po sodержaniyu lozartana i ego metabolita E-3174 v moche u patsientov s mekhanicheskimi protezami klapanov serdtsa. *Kardiologiya*. 2013; 12: 21–4. [in Russian]
  23. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б. и др. Активность цитохрома Р450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 10: 70–4. / Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Mirzaev K.B. i dr. Aktivnost' tsitokhroma R450 (CYP2C9), otsenennaia po lozartanovomu testu, kak prognosticheskii faktor podbora terapevticheskoi dozy varfarina u patsientov v otdalennye sroki posle protezirovaniia klapanov serdtsa. *Ros. kardiol. zhurn.* 2015; 10: 70–4. [in Russian]
  24. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М. и др. Частота полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на ингибиторы протонной помпы, у российских пациентов с язвенной болезнью. *Молекулярная медицина*. 2015; 5: 58–61. / Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M. i dr. Chastota polimorfizmov gena CYP2C19, assotsiirovannykh s izmenennym farmakologicheskim otvetom na inhibitory protonnoi pompy, u rossiiskikh patsientov s iazvennoi bolezn'iu. *Molekuliarnaia meditsina*. 2015; 5: 58–61. [in Russian]
  25. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, et al. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015; 8: 111–4.
  26. Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К. и др. Предварительные результаты популяционного исследования полиморфизма гена CYP2D6 у детей разных этнических групп, проживающих в Астраханском регионе. *Кубанский научный медицинский вестн.* 2012; 1: 63–7. / Kantemirova B.I., Sychev D.A., Starodubtsev A.K. i dr. Predvaritelnye rezul'taty populatsionnogo issledovaniia polimorfizma gena CYP2D6 u detey raznykh etnicheskikh grupp, prozhivaiushchikh v Astrakhan'skom regione. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestrn.* 2012; 1: 63–7. [in Russian]

- varitel'nye rezul'taty populatsionnogo issledovaniia polimorfizma gena CYP2D6 u detei raznykh etnicheskikh grupp, prozhivaiushchikh v Astrakhanskom regione. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestn. 2012; 1: 63–7. [in Russian]
27. Almazroo OA, Miah MK, Venkataraman R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis 2017; 1: 1–20.
  28. Lancaster CS, Bruun GH, Peer CJ et al. OATP1B1 polymorphism as a determinant of erythromycin disposition. Clin Pharmacol Ther 2012; 5: 642–50.
  29. Link E, Parish S, Armitage J et al. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genome wide study. N Engl J Med 2008; 8: 789–99.
  30. Sychev DA, Shuev GN, Chertovskikh JV et al. The frequency of SLCO1B1\*5 polymorphism genotypes among russian and sakha (yakutia) patients with hypercholesterolemia. Pharmacogenomics Pers Med 2016; 9: 59–63.
  31. Чертовских Я.В., Шувев Г.Н., Попова Н.В. и др. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (саха). Молекулярная медицина. 2016; 1: 54–8. / Chertovskikh Ia.V., Shuev G.N., Popova N.V. i dr. Polimorfizm gena SLCO1B1, assotsirovannyi s razvitiem miopatii pri prieme statinov, u patsientov s giperlipidemiei russkikh i iakutov (sakha). Molekuliarnaia meditsina. 2016; 1: 54–8. [in Russian]
  32. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту SLCO1B1\*5, ассоциированному с высоким риском развития миопатии при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями. Биомедицина. 2011; 4: 135–7. / Sychev D.A., Korzh A.V., Grachev A.V., Kniazeva G.P. Chastota genotipov po allelnomu variantu SLCO1B1\*5, assotsirovannomu s vysokim riskom razvitiia miopatii pri primenenii statinov, u rossiiskikh patsientov s giperlipidemiami. Biomeditsina. 2011; 4: 135–7. [in Russian]
  33. Шувев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А. и др. Частота встречаемости генотипов аллельного варианта гена SLCO1B1\*5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них. Молекулярная медицина. 2014; 2: 25–8. / Shuev G.N., Sychev D.A., Khokhlov A.A. i dr. Chastota vstrechaemosti genotipov allelnogo varianta gena SLCO1B1\*5 u rossiiskikh patsientov s giperlipidemiei pri prieme statinov i bez nikh. Molekuliarnaia meditsina. 2014; 2: 25–8. [in Russian]
  34. Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты фармакогенетического тестирования по SLCO1B1\*5 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 6: 698–700. / Sychev D.A., Shuev G.N., Prokof'ev A.B. Prikladnye aspekty farmakogeneticheskogo testirovaniia po SLCO1B1\*5 dlia prognozirovaniia razvitiia statin-indutsirovannoi miopatii i personalizatsii primeneniia statinov. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 6: 698–700. [in Russian]
  35. Rozhkov A, Sychev DA, Kazakov RE. ABCB1 polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. Int J Risk Saf Med 2015; 27: 15–6.
  36. Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю., Савельева М.И. и др. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 2: 209–16. / Sychev D.A., Sinitina I.I., Zakharova G.Iu., Savel'eva M.I. i dr. Prakticheskie aspekty primeneniia apiksabana v klinicheskoi praktike: vzgliad klinicheskogo farmakologa. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 2: 209–16. [in Russian]
  37. Chertovskikh YV, Malova EU, Maksimova NR et al. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha (Yakuts). Int J Risk Saf Med 2015; 27: 17–8.
  38. Иващенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В. и др. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 1: 100–5. / Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V. i dr. Rasprostranennost' polimorfizmov genov VKORC1, CYP2C9 i CYP4F2 sredi rossiiskikh patsientov s vysokim tromboticheskim riskom, poluchaushchikh varfarin v ambulatornykh usloviakh. Profilakticheskaiia i klinicheskaiia meditsina. 2013; 1: 100–5. [in Russian]
  39. Арсланбекова С.М., Голухова Е.З., Сычев Д.А. и др. Особенности подбора терапевтических доз варфарина у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1-G3673A, после протезирования клапанов сердца, в условиях полифармакотерапии. Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; 3S: 130. / Arslanbekova S.M., Golukhova E.Z., Sychev D.A. i dr. Osobennosti podbora podbora terapevticheskikh doz varfarina u patsientov s polimorfizmom gena VKORC1-G3673A, posle protezirovaniia klapanov serdtsa, v usloviakh polifarmakoterapii. Biul. NTSSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniia. 2014; 3S: 130. [in Russian]
  40. Ivashchenko D, Rusin I, Sychev D, Grachev A. The frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms in russian patients with high trombotic risk. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2014; 12: 517–21.
  41. Чикало А., Грознова И., Имагилов Т. и др. Генетический предиктор реакции гиперчувствительности немедленного типа, вызванных бета-лактамами антибиотиками. Врач. 2013; 3: 87–8. / Chikalo A., Groznova I., Imagilov T. i dr. Geneticheskii prediktor reaktsii giperchuvstvitel'nosti nemedlennogo tipa, vyzvannykh beta-laktamnymi antibiotikami. Vrach. 2013; 3: 87–8. [in Russian]
  42. Грознова И.Е., Чикало А.О., Бердникова Н.Г. и др. Ассоциация полиморфизма гена IL-4 Ralfa с развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотики. Молекулярная медицина. 2013; 1: 51–3. / Groznova I.E., Chikalo A.O., Berdnikova N.G. i dr. Assotsiatsiia polimorfizma gena IL-4 Ralfa s razvitiem reaktsii giperchuvstvitel'nosti nemedlennogo tipa na beta-laktamnye antibiotiki. Molekuliarnaia meditsina. 2013; 1: 51–3. [in Russian]
  43. Грознова И.Е., Сычев Д.А., Бердникова Н.Г., Чикало А.О. Генетические предикторы лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики. Биомедицина. 2013; 1: 123–9. / Groznova I.E., Sychev D.A., Berdnikova N.G., Chikalo A.O. Geneticheskie prediktory lekarstvennoi allergii na beta-laktamnye antibiotiki. Biomeditsina. 2013; 1: 123–9. [in Russian]
  44. Кантемирова Б.Р., Сычев Д.А. Персонализированная фармакотерапия у детей на основе изучения индивидуальной скорости биотрансформации лекарств. Врач. 2013; 7: 25–7. / Kantemirova B.R., Sychev D.A. Personalizirovannaiia farmakoterapiia u detei na osnove izucheniia individual'noi skorosti biotransformatsii lekarstv. Vrach. 2013; 7: 25–7. [in Russian]
  45. Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М. и др. Распространенность полиморфного маркера CYP2C19\*2 (CG681A, RS4244285) и его значение для персонализации фармакотерапии в популяции горцев Дагестана. Рос. мед. вести. 2014; 2: 57–62. / Mirzaev K.B., Mammaev S.N., Gafurov D.M. i dr. Rasprostranennost' polimorfnoogo markera CYP2C19\*2 (SG681A, RS4244285) i ego znachenie dlia personalizatsii farmakoterapii v populatsii gortsev Dagestana. Ros. med. vesti. 2014; 2: 57–62. [in Russian]
  46. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaia G.V. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
  47. Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А. и др. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. Медицинская генетика. 2013; 1: 36–9. / Gerasimova K.V., Avksent'eva M.V., Sychev D.A. i dr. Kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia farmakogeneticheskogo testirovaniia dlia personalizatsii dozirovaniia nepriamogo antikoagulyanta varfarina v klinicheskoi praktike. Meditsinskaiia genetika. 2013; 1: 36–9. [in Russian]
  48. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделенов В.А. и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 4: 425–31. / Nazarenko G.I., Paiushchik S.A., Otdelenov V.A. i dr. Optimizatsiia profilaktiki vnoznykh trombozov i embolii v statsionare s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 4: 425–31. [in Russian]
  49. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., и др. Разработка онтологии технологических карт ведения пациентов многопрофильного стационара при моделировании медицинских технологических процессов. Искусственный интеллект и принятие решений. 2014; 2: 68–77. / Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Iashina L.P., i dr. Razrabotka ontologii tekhnologicheskikh kart vedeniia patsientov mnogoprofil'nogo statsionara pri modelirovani meditsinskikh tekhnologicheskikh protsessov. Iskusstvennyi intellekt i priiniatie reshenii. 2014; 2: 68–77. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. РАН, чл.-кор. РАН, проректор по развитию и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

**Шувев Григорий Николаевич** – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shuevgrigori@gmail.com

**Торбенков Егор Сергеевич** – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: torbenkov\_egor@mail.ru

**Адрианова Мария Александровна** – ассистент каф. терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mawalusa@gmail.com