

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Солодун М. В.

В настоящее время инфаркт миокарда является значимой медико-социальной проблемой. Смертность в течение года после перенесенного инфаркта миокарда продолжает оставаться высокой, несмотря на терапию всеми, рекомендованными для улучшения прогноза, препаратами. В качестве одной из возможных причин неблагоприятного прогноза может рассматриваться лекарственная устойчивость, связанная с полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. В данном обзоре обобщены некоторые, имеющиеся на данный момент, литературные сведения о влиянии полиморфизма генов *SLCO1B1*, *LIPC*, *CYP2C19*, *ACE*, *ADRB1* на эффективность фармако-терапии при инфаркте миокарда, что может быть полезным, как для дальнейших научных исследований, так и для улучшения качества долгосрочного лечения данного заболевания путем персонализации медикаментозной терапии.

**Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 111–116**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-111-116>

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, фармакогенетика, персонализированная медицина, прогноз после инфаркта миокарда.

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава России, Рязань, Россия.

Солодун М. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [mariyasolodun@mail.ru](mailto:mariyasolodun@mail.ru)

*ADRB1* — ген бета-1-адренорецептора, *CYP2C19* — цитохром P450 2C19, *LIPC* — ген печеночной липазы, *SLCO1B1* — ген, кодирующий белок-переносчик органических анионов, АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АСЕ — ген ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 02.11.2015

Рецензия получена 30.11.2015

Принята к публикации 07.12.2015

**CONSERVATIVE THERAPY IN MYOCARDIAL INFARCTION: THE IMPACT OF GENETIC FACTORS**

Solodun M. V.

Recently, myocardial infarction is a significant medical and social problem. Mortality in one year after infarction remains high, regardless the therapy with all recommended for the prognosis improvement medications. As one of probable reasons for adverse prognosis could be considered drug tolerance, related to genes polymorphism, responsible for pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. Current review summarizes some available at the moment literature data in the genes *SLCO1B1*, *LIPC*, *CYP2C19*, *ACE*, *ADRB1* polymorphism influence on the effectiveness of myocardial infarction therapy, that might be useful for further scientific investigation or improvement of long term treatment of this disease by personalization of drug therapy.

**Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 111–116**<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-111-116>

**Key words:** genes polymorphism, pharmacokinetics, personalized medicine, prognosis after myocardial infarction.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

*“Мы раньше думали, что нашу судьбу определяют звезды. Сейчас мы знаем, что во многом судьба — это наши гены”*,

Нобелевский лауреат Джеймс Уотсон

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения. Наибольший процент летальных исходов во многих странах мира приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Чуть более половины всех летальных случаев ИБС составляет смерть от инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Популяция выживших пациентов характеризуется высоким процентом инвалидизации и значительным снижением качества жизни.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении данного заболевания, выживаемость и качество жизни после перенесенного ИМ продолжает оставаться важной про-

блемой современной медицины. Результаты исследования GRACE свидетельствуют о том, что около 12% пациентов погибают в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) [2]. По данным Американской ассоциации сердца, в течение первого года после ИМпСТ умирает около 5-15% больных от общего количества выписавшихся из стационара [3]. Это указывает на необходимость более детального изучения неблагоприятных прогностических факторов и совершенствования системы лечения и вторичной профилактики ИМ.

Наряду с другими известными факторами, неблагоприятные исходы болезни могут быть связаны с генетически детерминированной устойчивостью человека к основным группам лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после перенесенного ИМ. Генетические факторы не только вносят вклад в возникновение заболевания, но и способны оказывать влияние на выраженность его течения, исход

и успех лечебных мероприятий. Вариабельность ответа на медикаментозное лечение во многом определяется полиморфизмом генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов [4-6]. В настоящее время известно много полиморфизмов, ассоциированных с неодинаковой выраженностью терапевтического ответа на антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ). Однако, вопрос об их эффективности и влиянии на исходы после перенесенного ИМ остается нерешенным.

В данном обзоре обобщены некоторые имеющиеся на данный момент литературные сведения о влиянии полиморфизма некоторых генов на эффективность фармакотерапии при ИМ, что может быть полезным как для дальнейших научных исследований, так и для улучшения качества долгосрочного лечения данного заболевания путем персонализации медикаментозной терапии.

#### **Гены-регуляторы липидного обмена и эффективность статинотерапии**

В процессе метаболизма статинов принимает участие белок-переносчик органических анионов ОАТР-С, который осуществляет транспорт статинов из крови в печень. Последний кодируется полиморфным геном *SLCO1B1*. Установлено, что носительство аллеля С полиморфного маркера *SLCO1B1\*5* (с.521Т>С, rs4149056) характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом этого является замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием на мышечную ткань вплоть до рабдомиолиза [7].

Кроме того, полиморфизм *SLCO1B1\*5* является причиной вариабельности терапевтического ответа на статинотерапию. При изучении фармакокинетики аторвастатина Pasanen МК, et al. было установлено, что гомозиготы по аллелю С демонстрируют на 144% ( $p < 0,001$ ) и 61% ( $p = 0,049$ ) большую площадь под кривой концентрация-время, чем гомозиготы по аллелю Т и гетерозиготы, соответственно [8]. У носителей генотипа ТТ отмечен статистически значимо более выраженный регресс уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне лечения аторвастатином по сравнению с носителями генотипов СТ и СС, в то время как разницы между двумя последними не обнаружено [9].

Однако существуют исследования, результаты которых демонстрируют отсутствие значимой разницы в снижении атерогенных липидов крови у носителей разных аллелей и генотипов *SLCO1B1\*5* [10, 11]. В крупном исследовании SEARCH, охватывающем более 16000 респондентов, не отмечено зависи-

мости гиполипидемического действия симвастатина от полиморфного маркера *SLCO1B1* [12].

Недостаточно изученным остается вопрос и о полиморфизме гена печеночной липазы, *LIPC* (C514T) — ключевого фермента метаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме этого, печеночная липаза вовлечена в процесс образования ЛПНП, реализовывая, таким образом, проатерогенное действие. Активность данного фермента зависит от полиморфизма *LIPC* (C514T) и снижается на фоне терапии статинами.

Мутацию *LIPC* (C514T) связывают с повышением содержания в крови ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности [13]. Получены сведения о более интенсивном подавлении активности печеночной липазы и, следовательно, более заметном снижении уровня ЛПНП у гомозигот по аллелю С по сравнению с обладателями аллеля Т. Продемонстрировано положительное влияние на динамику ЛПНП и ЛПВП, а также превосходство в отношении регресса атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии носительства генотипа СС над генотипами СТ и ТТ [14].

По нашим данным, не выявлено значимого влияния полиморфизма генов *SLCO1B1\*5* и *LIPC* (C514T) на 3-месячный прогноз после перенесенного ИМ [15]. Однако наше исследование было ограничено небольшим количеством респондентов и краткосрочностью наблюдения. Крупных исследований, оценивающих прогностическое значение данных полиморфных генов при ИМ, не проводилось.

#### **Полиморфизм гена *CYP2C19*: влияние на метаболизм и клиническую эффективность клопидогреля**

В настоящее время двойная антиагрегантная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и препаратов тиенопиридинового ряда прочно вошла в рутинную практику ведения пациентов, перенесших острые коронарные события. Наиболее широко используемым тиенопиридиновым представителем является клопидогрель. Это вещество является пролекарством и его превращение в активную форму происходит в печени при участии ферментов системы цитохрома P450. Наибольшая роль отводится энзиму *CYP2C19*, вклад которого составляет 45% на стадии образования 2-оксо-клопидогреля и 29% при формировании тиолового активного метаболита клопидогреля [16]. Именно с полиморфизмом гена, кодирующего данный фермент, связывают вариабельность терапевтического ответа на клопидогрель. Полиморфизм, ассоциированный с полной функциональной активностью, обозначается как *CYP2C19\*1* (генотип *CYP2C19(\*1/\*1)*) или “дикий” тип. Полиморфные варианты *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* обуславливают снижение или утрату функциональной способности энзима как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, и называются “медленными метаболиторами”.

Вклад полиморфизма гена *CYP2C19* в формирование феномена резистентности к клопидогрелю подтвержден многочисленными исследованиями. Так, рандомизированное исследование ISAR называет носительство аллеля \*2 *CYP2C19* независимым предиктором тромбоза стента в течение 30 дней [17]. Трехкратное увеличение риска тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и наличием аллеля *CYP2C19*\*2 показало и исследование TRITON-TIMI [18].

Исследование, выполненное на китайской популяции, обнаружило увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года после ЧКВ в 3,65 раза в группе носителей хотя бы одного мутантного аллеля *CYP2C19* (\*2 или \*3) по сравнению с “диким” генотипом [19].

Мета-анализ девяти исследований, в который вошли 9685 пациентов, показал статистически значимо более высокий риск смерти по кардиальным и сосудистым причинам, а также тромбоза стента у пациентов, являющихся “медленными метаболиторами”, по сравнению с лицами, не имеющими в генотипе аллелей со сниженной функциональной активностью [20].

В метаанализе, проведенном Holmes MV, et al., с включением 32 исследований общей численностью 42 тысячи респондентов, генотип оказывал влияние только на частоту возникновения тромбоза стента, связи с другими сердечно-сосудистыми исходами не продемонстрировано [21].

В то же время, результаты крупного рандомизированного исследования PLATO обнаружили связь различных полиморфных маркеров *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС только в ранние сроки заболевания, через год наблюдения различия не были значимы [22].

Накопленные знания послужили основанием для внесения в 2010г в инструкцию по применению оригинального клопидогреля сведений о влиянии мутантного гена *CYP2C19* на эффективность терапии. Американская ассоциация сердца и Американское общество кардиологов, Европейское общество кардиологов отмечают необходимость генотипирования по *CYP2C19* с целью обнаружения аллелей “медленных метаболиторов” и рекомендуют его для некоторых групп пациентов с высоким риском тромботических осложнений, главным образом при ОКС и планируемом ЧКВ [23, 24]. Российские рекомендации по фармакогенетическому тестированию также называют подобные клинические ситуации показанием к проведению теста [25]. На основании этого обозначены пути преодоления существующей проблемы: увеличение как нагрузочной, так и плановой дозы клопидогреля или выбор другого антиагреганта, не подверженного влиянию полиморфизма *CYP2C19*

[25, 26]. Однако, в клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым ИМпСТ данный тест не входит [27].

Учитывая тот факт, что частота носительства аллеля *CYP2C19*\*2 в российской популяции составляет около 13,3% [28], а у больных ИБС этот показатель несколько выше, (частота встречаемости генотипов со сниженной метаболической активностью может достигать 27,3% [29]), представляется важным для нашей страны продолжить изучение влияния полиморфизма *CYP2C19* на течение постинфарктного периода для определения значимости генотипирования по *CYP2C19* и оптимизации ведения больных с ИМ.

#### **Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE: влияние на процесс ремоделирования миокарда и терапию ингибиторами АПФ**

Одной из приоритетных задач в ведении постинфарктных больных является контроль деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Препараты группы ингибиторов АПФ убедительно доказали свое преимущество в реализации этой цели. Мишенью данного класса лекарственных средств выступает АПФ — ключевой участник ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Экспрессия АПФ контролируется геном АПФ (*ACE*). Ген *ACE* локализован в длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q23 и является полиморфным. Известно несколько полиморфизмов данного гена, наиболее значим из них инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D). Он обусловлен вставкой (Insertion, I) или отсутствием (Deletion, D) в 16 интроне фрагмента, состоящего из 287 пар нуклеотидов.

Концентрация АПФ в крови коррелирует с наличием аллеля D; у лиц с генотипом DD уровень АПФ в плазме крови наиболее высок [30]. Гомозиготы по аллелю I имеют самый низкий уровень экспрессии АПФ среди всех генотипов, носители генотипа ID занимают промежуточное положение.

Это послужило основанием рассматривать аллель D гена *ACE* в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИМ. Выявлена ассоциация аллеля D с развитием ИМпСТ [31]. Показано увеличение вероятности развития повторных ИМ, жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности при гомозиготном присутствии аллеля D в генотипе [32].

Некоторыми исследователями генотип DD назван в качестве независимого предиктора неблагоприятного годичного и двухлетнего прогноза после ОКС [33]. Выживаемость после ОКС при гомозиготном носительстве аллеля I достоверно превышала таковую в группах лиц с другими генотипами. У обладателей генотипа DD такие неблаго-

приятные события, как нефатальный ИМ, прогрессирование стенокардии, сердечная смерть, регистрировались статистически значимо в 7 раз чаще, чем при генотипе II [34].

Как известно, прогноз после перенесенного ИМ во многом зависит от степени поражения сердца. К настоящему времени накоплено много знаний о влиянии аллеля D и генотипа DD полиморфного маркера I/D на развитие гипертрофии левого желудочка [35] и размеры левого предсердия у пациентов с ИМ. Генотип DD достоверно ассоциировался с худшими параметрами ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиографии и удлинением сроков госпитализации [36].

Принимая во внимание указанные литературные данные, можно связать выраженность структурных и функциональных постинфарктных изменений сердца с присутствием в генотипе тех или иных вариантов полиморфного маркера I/D.

Для уменьшения ремоделирования миокарда используются ингибиторы АПФ. Однако на сегодняшний день нет единого мнения о вкладе полиморфизма гена ACE в выраженность благоприятного воздействия ингибиторов АПФ на процесс структурно-функциональной перестройки миокарда. Так, мета-анализ, объединивший 28 исследований, выявил ассоциацию генотипа DD с гипертрофией левого желудочка, однако антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ нивелировала эту взаимосвязь [37].

В других исследованиях, напротив, отмечена ассоциация аллеля D и генотипа DD не только с гипертрофией левого желудочка, но и с недостаточной эффективностью антигипертензивного лечения. В частности, для монотерапии эналаприлом продемонстрировано отсутствие значимого снижения артериального давления при наличии генотипа DD и выявлена ассоциация индивидуальной чувствительности к препарату с генотипом II [38].

Наконец, крупное исследование GenHAT, проведенное с участием почти 38 000 респондентов, опровергает мнение о полиморфизме I/D гена ACE как о маркере индивидуального ответа на антигипертензивную терапию [39].

Таким образом, на данный момент нет достаточных оснований для того, чтобы с уверенностью назвать какой-либо генотип полиморфного варианта I/D гена ACE маркером неэффективности ингибиторов АПФ и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИМ.

### **Роль генетического полиморфизма в терапии бета-адреноблокаторами**

Немаловажное значение в позитивности течения постинфарктного периода имеет и регуляция активности симпатoadреналовой системы. Негативное

действие катехоламинов опосредовано, главным образом, через бета1-адренорецепторы. Бета1-адренорецепторы кодируются геном *ADRB1*, локализованным в 10 хромосоме (локус 10q25.3). Существует два наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма данного гена: Gly49Ser и Gly389Arg. Они относятся к классу фармакодинамических — присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами, что не может не отразиться на чувствительности рецептора к агонисту и результативности терапии бета-адреноблокаторами (БАБ).

Эффективность терапии БАБ в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* наиболее широко изучена у пациентов с АГ и ХСН. Продemonстрировано значительное преимущество генотипа Arg389Arg в снижении диастолического артериального давления как при однократном, так и при длительном приеме метопролола, в сравнении с генотипом GlyGly. Наиболее выраженный гипотензивный отклик на длительный прием метопролола демонстрировали лица, одновременно являющиеся гомозиготами Arg389Arg и Ser49Ser [40].

Генотип Arg389Arg демонстрировал больший ответ на БАБ по снижению конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также по увеличению фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН [41, 42]. Влияние на структурно-функциональную перестройку миокарда отмечено и для полиморфизма Gly49Ser: более выраженное снижение конечного диастолического объема при длительном приеме метопролола зарегистрировано при носительстве аллеля Gly49 [42].

Наряду с этим, существуют исследования, не обнаружившие различия в динамике артериального давления, частоты сердечных сокращений и фракции выброса левого желудочка у носителей различных генотипов полиморфного гена *ADRB1* на фоне терапии БАБ [43].

Что касается влияния полиморфизма гена *ADRB1* на прогноз после ИМ, то в доступной литературе имеется лишь небольшое количество исследований, посвященных этой проблеме, и их результаты носят противоречивый характер [44, 45].

### **Заключение**

Таким образом, в настоящее время можно считать установленным, что терапевтический ответ на основные лекарственные средства, применяемые для лечения ИМ, отличается значительной вариабельностью в зависимости от генотипа. Результативность терапии во многом может быть обусловлена полиморфизмом генов-регуляторов липидного обмена, тромбообразования, симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Носительство мутантных аллелей служит причиной недостижения целевых

значений уровня липидов крови и гемодинамических параметров, а также недостаточного подавления избыточной агрегационной способности тромбоцитов, усугубляя тем самым течение постинфарктного периода.

Принимая во внимание вышеизложенные факты, можно сказать, что наиболее изученным в настоящее время является вопрос о значении полиморфизма гена *CYP2C19* для терапии клопидогрелом, однако

последний требует дальнейших научных обоснований. Данные о вкладе полиморфизма генов *ACE*, *ADRB1*, *SLCO1B1* и *LIPC* в успехи фармакотерапии ИМ отличаются противоречивостью и недостаточной точностью. Становится очевидной необходимость углубленного изучения влияния генетического полиморфизма на исходы после ИМ с целью оптимизации фармакотерапии данного заболевания путем ее персонализации.

## Литература

- Healthcare in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2013. Russian (Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2013).
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
- Antman EM., Hand M, Armstrong PW. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-47.
- Sychev DA, Ramenskaja GV, Ignat'ev IV, et al. Clinical pharmacogenetics. М.: Gjeotar-Media; 2007. Russian (Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнат'ев И. В., и др. Клиническая фармакогенетика. М.: Гэотар-Медиа; 2007).
- Trenk D, Hochholzer W, Fromm M.F, et al. Cytochrome P450 2C19 681G >A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1925-34.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30 (8): 916-22.
- Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina JuV, et al. *SLCO1B1* gene polymorphism and statin-associated myopathy in Russian patients. *Russ J Cardiol* 2014; 10 (114): 69-72. Russian (Петров В. И., Смушева О. Н., Соловкина Ю. В., и др. Полиморфизм гена *SLCO1B1* и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. Российский кардиологический журнал 2014; 10 (114): 69-72).
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, et al. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(6): 726-33.
- Semenov AV, Sychev DA, Kukes VG. Effect of genes *SLCO1B1* and *MDR1* polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii* 2008; 2: 47-50. Russian (Семенов А. В., Сычев Д. А., Кукес В. Г. Влияние полиморфизма генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику atorvastatina у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008; 2: 47-50).
- Zagorodnikova KA, Nastas MA, Topanova AA, et al. Participation of genetic polymorphisms OATP1B1 521T>C and BCRP 421S>A in the individual efficacy and safety of statins. *Clinical Hospital* 2013; 1(04): 63. Russian (Загородникова К. А., Настас М. А., Топанова А. А., и др. Участие генетических полиморфизмов OATP1B1 521T>C и BCRP 421C>A в индивидуальной эффективности и безопасности статинов. Клиническая больница 2013; 1(04): 63).
- Hofman MK, Princen HM, Zwinderman AH, et al. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7alpha-hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin. Sci. (Lond)* 2005; 108 (6): 539-45.
- Link E, Parish S, et al. Search Collaborative Group. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(8): 789-99.
- Vil'ns EA, Dolgih TI, Turchaninov DV. The prevalence of polymorphisms of genes associated with socially significant multifactorial diseases in the population of Omsk. *Medicinskij al'manah* 2012; 3 (22): 169-72. Russian (Вильмс Е. А., Долгих Т. И., Турчанинов Д. В. Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакториальными заболеваниями, у населения Омска. Медицинский альманах 2012; 3 (22): 169-72).
- Babak OJa, Kravchenko NA, Vinogradova SV. Pharmacogenetics of statins: a modern view on the problem. *Ukrains'kij kardiologičnij žurnal* 2008; 5: 8-20. Ukrainian (Бабак О. Я., Кравченко Н. А., Виноградова С. В. Фармакогенетика статинов: современный взгляд на проблему. Український кардіологічний журнал 2008; 5: 8-20).
- Solodun MV, Jakushin SS. Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2015; 11 (1): 31-5. Russian (Солодун М. В., Якушин С. С. Особенности гипولیпидемической терапии atorvastatinom и инфаркта миокарда с позиций персонализированной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11 (1): 31-5).
- Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2C9* affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2429-36.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 916-22.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 354-62.
- Liu Y, Liu N, Li W, et al. Relationship of *CYP2C19*\*2 and *CYP2C19*\*3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacology.* 2013; 91 (3-4): 165-72.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821-30.
- Holmes MV, Perel, Shah T, et al. *CYP2C19* genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 2704-14.
- Wallentin L, James S, Storey RF, et al. For the PLATO investigators. Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320-8.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569-619.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2011; 58 (24): 44-122.
- Sychev DA. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results. Recommendations for medical practitioners. Moscow; 2011. p. 25-6. Russian (Сычев Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. Москва; 2011. с. 25-6).
- Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3): 317-23.
- Ruda MJa, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnostics and treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines. Moscow; 2013. Russian (Руда М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П., и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Москва; 2013).
- Mirzaev KB, Sychev DA, Karkishhenko VN, et al. The frequency of polymorphic markers *CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3, *CYP2C19*\*17 among Russian populations and comparing the prevalence of *CYP2C19*\*2 in patients with coronary artery disease who are receiving therapy with clopidogrel and healthy volunteers. *Biomedicina* 2013; 1: 117-28. Russian (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 терапию клопидогрелом, и здоровых добровольцев. Биомедицина 2013; 1: 117-28).
- Solodun MV, Aksen'tev SB, Nikiforov AA. The first results of evaluation gene *CYP2C19* polymorphism's prognostic significance in patients with myocardial infarction. *Nauka molodyh* 2013; 3: 43-7. Russian (Солодун М. В., Аксентьев С. Б., Никифоров А. А. Первые результаты оценки прогностической значимости полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Наука молодых 2013; 3: 43-7).
- Inozemceva AA, Usol'ceva EN. The role of SNPs lipid disorders in predicting the development and evaluation of the severity of myocardial infarction. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistyh zabolevanij* 2015; 1: 51-60. Russian (Иноземцева А. А., Усольцева Е. Н. Роль однонуклеотидных полиморфизмов липидных наруше-

- ний в прогнозировании развития и оценке тяжести течения инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2015; 1: 51-60).
31. Sajitov RT, Glezer MG, Semencov DP, et al. ID angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 5 (8): 34-41. Russian (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., и др. ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5 (8): 34-41).
  32. Malygina NA, Kostomarova IV, Melent'ev IA, et al. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А., и др. Molecular genetic markers for the prognosis of coronary heart disease in older patients. *Russ J Cardiol* 2009; 4: 68-72. Russian (Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4: 68-72).
  33. Voeva OI. Clinical and genetic model of a two-year prognosis in patients after an episode of acute ischemic heart disease. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* 2008; 15 (2): 68-70. Russian (Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. *Вестник новых медицинских технологий* 2008; 15 (2): 68-70).
  34. Voeva OI, Shheglova EV. Features predict adverse outcome in patients who underwent acute coronary syndrome. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2007; 3: 19-23. Russian (Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2007; 3: 19-23).
  35. Goncharova LN, Sergutova NP, Kuzovenkova ON, et al. Central hemodynamics and gene polymorphism of renin-angiotensin system in hypertensive patients in the Republic of Mordovia. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2011; 2 (6): 357-61. Russian (Гончарова Л.Н., Сергутова Н.П., Кузовенкова О.Н., и др. Показатели центральной гемодинамики и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011; 2 (6): 357-61).
  36. Melent'ev IA, Verzhinin AA, Kolesnikova EA, et al. The clinical course of coronary heart disease, postinfarction remodeling, psychological status and period of hospitalization in patients with different genotypes of angiotensin converting enzyme gene. *Russ J Cardiol* 2006; 3: 6-16. Russian (Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А., и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента. *Российский кардиологический журнал* 2006; 3: 6-16).
  37. Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG, et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a metaanalysis. *J. Hum. Hypertens* 2000; 14 (7): 447-54.
  38. Hasanov NR. Genetic aspects of hypertension and antihypertensive therapy approaches. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Kazan'* 2011. Russian (Хасанов Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. *Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Казань* 2011).
  39. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005; 111(25): 3374-83.
  40. Schastlivceva EO. Genetic aspects of individualization of therapy beta-blockers. *Kremlevskaja medicina* 2010; 3: 79-83. Russian (Счастливецва Е.О. Генетические аспекты индивидуализации терапии бета-адреноблокаторами. *Кремлевская медицина* 2010; 3: 79-83).
  41. Rudyk JuS. Heart failure and pharmacogenetics: in focus — beta-blockers. *Ukraïns'kij terapevtichnij zhurnal* 2010; 1: 49-59. Russian (Рудык Ю.С. Сердечная недостаточность и фармакогенетика: в фокусе — бета-адреноблокаторы. *Український терапевтичний журнал* 2010; 1: 49-59).
  42. Terra SG, Pauly DF, Lee CR et al. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 77 (3): 127-37.
  43. Minushkina LO, Zatejshhikova AA, Zatejshhikov DA, et al. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with arterial hypertension. *Kardiologija* 2008; 3: 20-6. Russian (Минушкина Л.О., Затеищикова А.А., Затеищikov Д.А. и др. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2008; 3: 20-6).
  44. Cresci S, Dorn GW, Jones PG, et al. Adrenergic-pathway gene variants influence beta-blocker-related outcomes after acute coronary syndrome in a race-specific manner. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(10): 898-907.
  45. Jaillon P, Simon T. Genetic polymorphism of beta-adrenergic receptors and mortality in ischemic heart disease. *Therapie.* 2007; 62 (1): 1-7.