

УСПЕХИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ЗАРУБЕЖНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

SUCCESS OF PERSONALIZED MEDICATION TREATMENT FOR ATRIAL FIBRILLATION: INTERNATIONAL AND DOMESTIC EXPERIENCE

**L. Kashaпов
A. Abdrakhmanova
Yu. Osloпова**

Summary. This scientific article is dedicated to the rapid advancements in the field of research on genetic predictors of atrial fibrillation development. Molecular genetics has become a part of modern practical medicine, allowing for timely identification of risk factors and selection of individualized medication treatment methods. Numerous clinical studies show that the response to currently used antiarrhythmic therapy varies significantly, with some patients benefiting significantly (reduction in episodes of paroxysmal atrial fibrillation), while others experience worsening clinical symptoms. Global achievements in arrhythmia genetics research have explained the varying effectiveness of antiarrhythmic drugs. Modern guidelines for managing patients with atrial fibrillation emphasize the importance of implementing personalized treatment into clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, personalized medication treatment, genetic markers, antiarrhythmic therapy.

Кашапов Ленар Рамилович

к.м.н., Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
lerkashapov@kpfu.ru

Абдрахманова Алсу Ильдусовна

к.м.н., доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
alsuchaa@mail.ru

Ослопова Юлия Владимировна

к.м.н., доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
osloповajul@mail.ru

Аннотация. Научная статья посвящена рассмотрению стремительно развивающихся достижений в области исследований генетических предикторов развития фибрилляции предсердий. Молекулярная генетика стала частью современной практической медицины, позволяющая своевременно выявлять факторы риска и подбирать индивидуальные методы медикаментозного лечения. Многочисленные клинические исследования показывают, что реакция на применяемую в настоящее время антиаритмическую терапию сильно различается, при этом некоторые пациенты получают явную пользу (уменьшение эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий), в то время как у других пациентов наблюдается ухудшение клинической симптоматики. Глобальные достижения в области исследований генетики аритмий позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Современные рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий подчеркивают важность внедрения персонализированного лечения в клиническую практику.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, персонализированное медикаментозное лечение, генетические маркеры, антиаритмическая терапия.

Введение

Фибрилляция предсердий (далее ФП) является наиболее распространенной аритмией. Ранее считалось, что ФП развивается при различных патологических состояниях сердца, включая клапанные пороки сердца, застойную сердечную недостаточность и гипертонию [4]. Список факторов риска значительно расширился: от пожилого возраста, пола, артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности до других, таких как ожирение, образ жизни,

сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и сосудистые заболевания. Однако последние клинические данные указывают на участие генетических факторов в патогенезе ФП. В соответствии с особенностями наследственности, ФП можно разделить на 2 основных типа. Первый тип — семейная ФП с менделевским наследственным паттерном, а второй тип — не-семейная ФП. Семейная ФП является моногенетическим заболеванием и часто идентифицируется как ФП, присутствующая у многих членов одной семьи. Семейная ФП, хотя и встречается редко, иногда возникает на фоне

других наследственных (структурных) заболеваний сердца (например, в сочетании с дилатационной или гипертрофической кардиомиопатией) [10].

ФП является причиной значительной заболеваемости и смертности, а поскольку частота ФП увеличивается с возрастом, она быстро становится эпидемией во всем мире. Несмотря на свою клиническую значимость, ФП трудно поддается лечению [2]. Современные методы лечения ФП включают антиаритмические препараты и абляцию для электрической изоляции легочных вен. Абляция в основном эффективна при пароксизмальной форме ФП, с более ограниченной эффективностью при персистирующей ФП, а также связана с осложнениями. Антиаритмические препараты имеют ограниченную долгосрочную эффективность и могут быть связаны со значительными побочными эффектами, включая проаритмию и воздействие на нервную систему. Несмотря на значительный прогресс в понимании клинических факторов риска, алгоритмов антикоагулянтной терапии, катетерной абляции и генетики, прогресс в разработке новых антиаритмических препаратов для лечения ФП остается довольно ограниченным. Стратегии контроля частоты и ритма постоянно оптимизируются для улучшения симптоматики, качества жизни и сокращения числа посещений больниц. Однако, несмотря на эти достижения, механизмы, лежащие в основе возникновения и сохранения ФП, все еще до конца не поняты. Кроме того, лечение ФП далеко от оптимального, и существуют большие различия между индивидуальными ответами на лечение [11].

Современные рекомендации по ведению ФП подчеркивают важность внедрения персонализированного лечения в клиническую практику. Гетерогенный характер ФП требует, чтобы врачи лечили каждого пациента в соответствии с его собственным профилем риска. Однако у пациентов также могут отсутствовать клинические факторы риска, и у них все еще развивается ФП. Современные клинические исследования показывают, что более низкий профиль клинического риска связан с более высокой генетической предрасположенностью к ФП. Из этого следует, что генетика вносит большой вклад в риск развития ФП у молодых людей, чем у пожилых пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний. Эффективным методом оценки этой генетической предрасположенности является расчет полигенного показателя риска, который объединяет варианты риска ФП [6].

Учитывая эти проблемы, исследователи активно выявляют новые методы лечения, в том числе основанные на генах подходы к прямому и специфическому воздействию на сигнальные пути в миокарде предсердий, которые лежат в основе электрического и структурного ремоделирования при ФП [8]. Хотя генная терапия возлагает большие надежды на создание высокоэффектив-

ного и персонализированного метода лечения широкого спектра сердечных заболеваний, безопасность и успешность клинического внедрения находится на стадии становления, и методы лечения должны разрабатываться с учетом постоянно расширяющегося объема знаний.

Цель исследования — выделить успехи персонализированного медикаментозного лечения фибрилляции предсердий в отечественной и зарубежной клинической практике.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью исследования был проведен анализ современных научных работ отечественных и зарубежных авторов. Базой поиска для научных исследований послужили такие ресурсы, как PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka.

Поиск отечественных статей осуществлялся по ключевым запросам: «персонализированное лечение фибрилляции предсердий», «индивидуальный подход к лечению ФП», «фармакогеномика в лечении ФП», «оптимизация схем терапии при ФП». Для поиска зарубежных научных работы были использованы ключевые фразы: «personalized medication for atrial fibrillation», «individualized drug therapy for atrial fibrillation», «pharmacogenomics in atrial fibrillation treatment», «individualized approach to atrial fibrillation therapy». Всего было проанализировано 15 научных исследований, раскрывающих успехи применения персонализированного подхода к лечению ФП.

Результаты и обсуждения

Идея «персонализации» все чаще используется как синоним идеи применения информации о геномных вариациях для понимания риска ФП, прогрессирования заболевания и различной лекарственной реакции у человека. Генетические маркеры определяют тяжесть течения заболевания, различные исходы. В связи с этим, возможен индивидуальный подход в лечении пациентов, при этом ответ на терапию одними и теми же препаратами у отдельных пациентов может быть разным из-за влияния генетических маркеров на метаболизм лекарственных средств [1].

Концепция персонализированного лечения ФП включает в себя следующие аспекты:

1. Сопоставление генетических маркеров с вероятностью возникновения ФП и последующей разработкой схемы профилактики и лечения;
2. Переход от традиционного лечения к персонализированной терапии пациентов с учетом генетических особенностей (биомаркеров различной молекулярной природы);

3. Учет индивидуальных особенностей пациента при выборе тактики лечения и проведение постоянного мониторинга;
4. Персонализированный отбор лекарственных препаратов путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [12].

Общеизвестно, что реакция на применяемую в настоящее время антиаритмическую терапию сильно различается, при этом некоторые пациенты получают явную пользу, такую как уменьшение эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий, в то время как другие не получают никакой пользы или даже развивают новые аритмии.

Успехи отечественных и зарубежных исследователей в персонализированном медикаментозном лечении ФП

Самые последние рекомендации ESC по ведению ФП рекомендуют антиаритмическую терапию для контроля ритма в пользу КА или, по крайней мере, наравне с ней по большинству показаний. Флекаинид и пропafenон оказывают зависящее от напряжения действие, например, максимальный эффект при высокой частоте сердечных сокращений и быстрое начало действия после перорального приема, что делает их подходящими для применения в качестве «таблеток в кармане» при симптоматических эпизодах ФП [14].

Варианты гена, кодирующего β1-адренергический рецептор (ADRB1), были на ранней стадии в центре внимания фармакогеномного подхода. При анализе 543 пациентов из Реестра ФП Вандербильта носители генотипа Gly389 лучше реагировали на контроль частоты ФП и нуждались в более низких дозах. Однако в японской когорте из 159 пациентов с наджелудочковыми аритмиями полиморфизм Gly389 снижал антиаритмическую эффективность флекаинида при совместном применении с β-адреноблокаторами [15].

В отечественном исследовании Колесник М.Ю и Михайловский Ю.М. установили взаимосвязь генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у пациентов с фибрилляцией предсердий с дозой варфарина и повышением риска геморрагических осложнений. Полиморфизмы генов VKORC1 и CYP4F2 связаны с вариацией дозы варфарина. Мутация гена VKORC1 увеличивает риск возникновения кровотечений [2].

Ранее в рамках исследования по оценке выживаемости бета-блокаторов (BEST) изучалось влияние буциндолола на впервые возникшую ФП. В зарубежных трудах Y. Bai, Y.L. Wang [и др.] было выявлено, что у 389 носителей Gly не было выявлено различий, у 389 гомозигот

с аргинином буциндолол снижал впервые возникшую ФП на 74 % (отношение рисков 0,26, 95 % доверительный интервал 0,12–0,57). Это привело к самому первому исследованию [GENETIC–AF trial (фаза 2, исследование сравнительной эффективности буциндолола и Топрола-ХЛ, направленное на генотипирование, для профилактики симптоматической фибрилляции предсердий / Трепетание предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью) для определения прогноза генетического риска при фармакотерапии ФП [14].

Другие антиаритмические препараты, используемые для лечения ФП, включают амиодарон, дронедазон и препараты класса III. В Европе соталол часто используется для поддержания синусового ритма, в то время как в США часто назначают дофетилид. Важно отметить, что дронедазон и амиодарон влияют на множество других каналов, включая ингибирование сердечных натриевых и калиевых каналов, а также других токов (IKr, IKs, IK1, INa). Амиодарон более эффективен, чем другие антиаритмические препараты, и является единственным средством, которое можно безопасно применять у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Однако некардиальные побочные эффекты амиодарона ограничивают его применение в качестве средства первой линии у пациентов, у которых доступны другие антиаритмические препараты. Важно отметить, что амиодарон не одобрен FDA для лечения ФП [8].

Альтернативные препараты включают дронедазон или соталол, которые, как было показано, обладают меньшей эффективностью, а в некоторых случаях более высокой частотой удлинения интервала QT и пуантильных скручиваний. Антиаритмическая терапия сложна и требует глубокого понимания механизмов действия и связанных с ними физиологических последствий. Это приводит к недостаточному использованию клинической практики и несоответствию руководящим рекомендациям.

Шаталова Н.А., Сычев Д.А. [и др.] установили взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503), CYP3A5 (rs776746), CYP3A4 (rs35599367) и CYP2J2 (rs890293) и остаточной равновесной концентрацией (C_{min}, ss) ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3 и 4 стадий [7].

Согласно исследованию S. Kany [et al.], некоторая вариабельность ответа на антиаритмическую лекарственную терапию, как и вариабельность ответа на многие другие формы фармакологической терапии, может быть объяснена различной дозировкой лекарств. Варианты потери функции у CYP2D6, кодирующего печеночный цитохром P450, ответственный за метаболизм примерно 25 % клинически используемых лекарств, распростра-

нены, и 5–10 % кавказских и африканских популяций несут варианты потери функции у обоих аллелей CYP2D6, «плохих метаболизаторов». CYP2D6 отвечает за биоинактивацию ряда бета-адреноблокаторов, включая метопролол и тимолол, и применение этих препаратов у пациентов с плохим метаболизмом (или одновременное применение мощных ингибиторов CYP2D6, таких как некоторые СИОЗС или хинидин, у пациентов с интенсивным метаболизмом) может привести к повышению концентрации препарата и увеличению риска развития брадиаритмий и бронхоспазма. В результате применения пропafenона с низким метаболизмом повышается концентрация исходного препарата и наблюдается большее замедление сердечного ритма [13].

Федина Л.В., Сычев И.Н. [и др.] определили влияние носительства гена ABCB1 и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Исследователи выявили, что у пациентов — носителей генотипа СТ+ТТ ABCB1 (rs4148738) С > Т, кодирующего белок-переносчик (P-gp), статистически значимо была выше концентрация ривароксабана в плазме крови ($p=0,026$). Кроме того, у пациентов на фоне приема апиксабана совместно с ингибитором CYP3A4/P-gp в 3,5 раза чаще встречались геморрагические осложнения, чем без ингибиторов [6].

В ряде отчетов выявлена взаимосвязь между аллелями предрасположенности к ФП в 4q25 и снижением эффективности антиаритмической лекарственной терапии при ФП. Механизмы остаются неясными, но одна из возможностей заключается в том, что локус 4q25 создает субстрат ФП, который устойчив к этим формам терапии к моменту начальной клинической картины; это может возникнуть, например, из-за усиления фиброза предсердий, возникающего до начальной картины [11].

Одно интересное применение этого подхода вытекает из недавней статьи D. Darbar. Из 151 гена-кандидата для ФП они предложили 475 потенциальных мишеней для лечения ФП, в том числе 78 потенциальных мишеней — препаратов, которые могут контролировать или вызывать ФП или другие аритмии [27]. Некоторые современные антиаритмические препараты уже нацелены на локализации ФП. Например, ген SCN5A связан с натриевым каналом и является мишенью для флекаинида и пропafenона [28, 29]. KCNH2 связан с альфа-субъединицей комплекса калиевых каналов и является мишенью для соталолола и дофетилида [11].

Y. Zhu [et al.] изучали китайскую семью в 4 поколениях с аутосомно-доминантной ФП. Локус был сопоставлен с хромосомой 11p15.5, и ген KCNQ1, который кодирует α -субъединицу сердечного медленного калиевого канала с замедленным выпрямлением (IKs), был

идентифицирован как ответственный ген. Этот ген совпадает с первым генетическим локусом врожденного синдрома удлиненного интервала QT (LQT1). Интересно, что сообщалось, что другие мутации в том же гене с эффектом потери функции ответственны за врожденный LQTS. Предполагается, что усиление функции IKs приводит к сокращению продолжительности потенциала действия и предсердий Рефрактерный период, который способствует появлению множества повторных циклов и вейвлетов при ФП. Это наблюдение подразумевает, что IKs играет важную роль в развитии ФП и что препараты, блокирующие IKs, могут быть эффективным способом лечения ФП у некоторых пациентов [15].

Согласно отечественному исследованию, проведенному в Институте экспериментальной кардиологии, было проведено определение аутоантител к M2-XP у больных пароксизмальной формой идиопатической ФП и оценка их возможной роли в развитии и поддержании аритмии. Разработка новых методов лечения, основанных на предупреждении образования аутоантител к M2-XP, может иметь перспективы клинического применения с целью предупреждения рецидивов ФП и замедления или даже блокирования процессов прогрессирования заболевания [3].

A.H. Malik, S. Yandrapalli [et al.] установили, что набор простых клинических факторов риска, например, суммированный в шкале CHA2DS2 по шкале VASc, используется для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии. Пациентам, не имеющим ни одного из этих факторов риска, не требуется длительная антикоагулянтная терапия. Все остальные подвержены риску развития инсульта, а также лица с перенесенным инсультом, возрастом ≥ 75 лет или двумя или более факторами риска развития инсульта должны получать длительные пероральные антикоагулянты [29]. Многим пациентам, имеющим только один из факторов CHA2DS2VASc, также, вероятно, будет полезна антикоагулянтная терапия [28, 30], которая, как правило, приносит чистый клинический эффект [31–33]. Пациенты с ФП > 24–48 ч или неопределенной продолжительностью нуждаются в немедленном начале антикоагулянтной терапии [9].

В недавнем исследовании изучалось влияние ожирения на ответ на антиаритмическую терапию у 311 пациентов с ФП и у мышей с ожирением, вызванным диетой. Пациенты с ожирением с меньшей вероятностью реагировали на прием блокаторов натриевых каналов по сравнению с контрольной группой без ожирения. Аналогичным образом, лечение мышей с ожирением соталололом было связано с большим снижением нагрузки на ФП, вызванной стимуляцией, по сравнению с блокаторами натриевых каналов. Та же группа в отдельном исследовании показала снижение экспрессии сердечного натриевого канала у мышей с ожирением, в то время

как экспрессия калиевого канала и фиброз предсердий были повышены, что подтверждает их выводы у пациентов [10].

В одном из первых фармакогенетических исследований изучалось, был ли ответ на АДС при симптоматической ФП модифицирован полиморфизмом I / D ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эта область с 287 парами оснований в интроне 16, связанная с повышенной активностью АПФ и фиброзом сердца, была значимым предиктором отсутствия ответа на антиаритмические препараты у пациентов с ранним началом ФП. Реакция была дифференцированной: у пациентов с генотипом ACE II наблюдалось наибольшее уменьшение симптомов, в то время как у пациентов с генотипом DD реакция была слабой. Во втором исследовании оценивали, модулируют ли SNP на chr4q25, chr16q22 и chr1q21 реакцию на ААДС при ФП. Только SNP rs10033464 на chr4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма, при этом у пациентов, несущих наследственную аллель, шансы на сохранение синусового ритма были в четыре раза выше [12].

Проблемы и перспективы будущих исследований

В настоящее время основным ограничением для трансляции генетических данных для лечения пациентов с ФП является отсутствие проспективных рандомизированных клинических исследований с адекватной мощностью, демонстрирующих улучшенные результаты. Большинство исследований по генетике ФП сосредоточены на «изолированной ФП» (более ранние исследования) и «ФП с ранним началом» (недавние исследования), которые имеют расплывчатое определение и редко используются у постели больного. В будущих исследованиях генетического риска развития ФП и исходов после терапии должна использоваться клиническая терминология пароксизмальной ФП, персистирующей ФП и длительно персистирующей ФП, тем более что большинство

руководящих рекомендаций основаны на этой классификации. Результаты отечественных и зарубежных исследований предоставляют данные для улучшения целевого генетического тестирования, а также помогают разработать комплексную оценку клинического и генетического риска, что позволяет использовать генетические данные для оказания помощи пациентам с ФП у постели больного.

Перспективный взгляд на терапию включает идею генотипирования индивидуумов, чтобы установить, какие лекарства и, возможно, какие дозировки могут быть наиболее эффективными у конкретного субъекта. Такое генотипирование могло бы быть выполнено во время начальной антиаритмической терапии, но с учетом постоянно снижающихся затрат на полногеномное секвенирование альтернативный вариант заключается в том, что пациенты будут иметь данные о последовательности, полученные в раннем возрасте, а затем применяемые, при необходимости, при обращении в систему здравоохранения.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить достижение огромных успехов в определении генетической архитектуры фибрилляции предсердий. Современные научные исследования позволили получить важную информацию о лежащих в основе ФП механизмах, выявить новые терапевтические мишени и определить генетические подтипы ФП. Хотя клиническое применение этих открытий для лечения пациентов с ФП до настоящего времени было ограниченным, недавние исследования, подтверждающие концепцию, и запланированные рандомизированные исследования, ориентированные на генотип, вселяют оптимизм в отношении того, что в течение ближайших лет может быть достигнут «персонализированный», более основанный на механизмах подход к лечению ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., Миронов Н.Ю. [и др.]. Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефраленом // Кардиология. — 2023. — №63(6). — С. 21–27.
2. Колесник М.Ю., Михайловский Ю.М. The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study // Восточно-европейский научный журнал. — 2021. — №1(65). — С. 37–51.
3. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., Шарф Т.В. [и др.]. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 6. — С. 11–18.
4. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф. [др.]. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2021. — №17(2). — С. 193–199.
5. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г. [и др.]. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Клинические рекомендации. — М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, — 2017. — 211 с.
6. Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Качанова А.А. Влияние носительства гена ABCB1 и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2022. — №18(6). — С. 624–632.

7. Шаталова Н.А., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Кочетков А.И. [и др.]. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2023. — №19(5). — С. 470–478.
8. Jancic, M. Kos. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control // Pharmacoeconomics. — 2015. — №33 (4). — P. 395–408.
9. A.H. Malik, S. Yandrapalli, W.S. Aronow, J.A. Panza, H.A. Cooper. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age // Am J Cardiol. — 2019. — № 123 (12). — P. 2051–2057.
10. Ahmad Amir Kamil, Ka Keat Lim, Rositsa Koleva-Kolarova, Philip Chowienzyk. Genetic-Guided Pharmacotherapy for Atrial Fibrillation: A Systematic and Critical Review of Economic Evaluations // Value in Health. — 2022. — №25 (3). — P. 461–472.
11. Dawood Darbar. The Role of Pharmacogenetics in Atrial Fibrillation Therapeutics — Is Personalized Therapy in Sight? // J Cardiovasc Pharmacol. — 2016. — №67(1). — С. 9–18.
12. Michiel Rienstra, Joylene E Siland, Patrick T Ellinor. Role of genetics in atrial fibrillation management // EP Europace. — 2021. — №23. — P. 234–248.
13. S. Kany, B. Reissmann, A. Metzner, P. Kirchhof, D. Darbar. Genetics of atrial fibrillation—practical applications for clinical management: if not now, when and how? // Cardiovascular Research. — 2021. — №117. — P. 1718–1731.
14. Y. Bai, Y.L. Wang, A. Shantsila, G.Y.H. Lip. The global burden of atrial fibrillation and stroke: A systematic review of the clinical epidemiology of atrial fibrillation in Asia // Chest. — 2017. — №152 (4). — P. 810–820.
15. Y. Zhu Y. Zhu, K.M. Swanson, R.L. Rojas, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases // Genet Med. — 2020. — №22 (3). — P. 475–486.

© Кашапов Ленар Рамилович (lerkashapov@kpfu.ru); Абдрахманова Алсу Ильдусовна (alsuchaa@mail.ru);

Ослопова Юлия Владимировна (osloповajul@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»