

© Коллектив авторов, 2025
УДК 615.03
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20083>
ISSN – 2073-8137

Систематический обзор фармакоэкономических оценок эффективности применения предварительного фармакогенетического тестирования генов системы РААС у пациентов, получающих ингибиторы АПФ

О. В. Комарова, Б. И. Кантемирова, А. Н. Романова

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

A systematic review of pharmacoeconomic assessments of the effectiveness for preliminary pharmacogenetic testing of the RAAS system genes in patients receiving ACE inhibitors

Komarova O. V., Kantemirova B. I., Romanova A. N.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Представленный систематический обзор выполнен согласно критериям PRISMA. Проведена оценка имплементации предварительного фармакогенетического тестирования (ФГТ) генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), получающих в качестве терапии ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). В ходе работы авторы проанализировали исследования с полными и частичными экономическими оценками эффективности предварительного ФГТ у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, которые были найдены в отечественных и международных базах данных. Конечный вариант обзора включал 10 публикаций, вышедших в период с 2007 по 2024 год, с совокупным объемом выборки 10 907 пациентов. В результате анализа данных было выявлено, что предварительное ФГТ у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, чаще оказывалось экономически целесообразным, несмотря на высокую вариабельность результатов.

Ключевые слова: систематический обзор, сердечно-сосудистые заболевания, предварительное фармакогенетическое тестирование, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы АПФ

The systematic review was carried out subject to the PRISMA criteria and aimed to offer a pharmacoeconomic assessment regarding the implementation of pre-FGT RAAS genes in patients with CCH receiving APF inhibitors. The authors analyzed studies with full and partial economic estimates of the effectiveness of preliminary FGT in patients receiving APF inhibitors that were available in national and international databases. The final version of the review included 10 publications released between 2007 and 2024, with a total sample size of 10 907 patients. The collected data suggests that preliminary TGF in patients taking APF inhibitors was more often economically viable despite high variability of results.

Keywords: systematic review, cardiovascular diseases, preliminary pharmacogenetic testing, gene polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, APF inhibitors

Для цитирования: Комарова О. В., Кантемирова Б. И., Романова А. Н. Систематический обзор фармакоэкономических оценок эффективности применения предварительного фармакогенетического тестирования генов системы РААС у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(4):383-392. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20083>

For citation: Komarova O. V., Kantemirova B. I., Romanova A. N. A systematic review of pharmacoeconomic assessments of the effectiveness for preliminary pharmacogenetic testing of the RAAS system genes in patients receiving ACE inhibitors. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(4):383-392. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20083> (In Russ.)

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФГТ – фармакогенетическое тестирование
ESRD-free LY – коэффициент года жизни пациента без терминальной стадии почечной недостаточности
ISER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio (инкрементальный показатель соотношения «затраты – эффективность»)

NMB – Net Monetary Benefit (интегральный показатель чистой денежной выгоды)
SNP – однонуклеотидный полиморфизм генов
SWiM – Synthesis without Meta-analysis
WTP – Willingness-To-Pay (пороговый уровень готовности платить)
ΔQALY – коэффициент года жизни пациента с поправкой на качество

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из наиболее значимых проблем современности. Распространенность последних продолжает неуклонно расти, что приводит к увеличению нагрузки на систему здравоохранения и требует поиска новых подходов к оптимизации терапии [1]. Современные научные исследования обобщают статистические значения неуклонного развития ССЗ и акцентируют внимание на необходимости разработки прогностических и профилактических способов предотвращения заболеваний с использованием современных цифровых технологий, биоинформатических платформ и генетического профилирования [2–6].

В клинической практике антигипертензивные препараты, включая ингибиторы АПФ, зачастую назначаются эмпирически, поскольку отсутствует возможность достоверно предсказать, будет ли достигнута целевой результат лечения у конкретного пациента. Наблюдаемая индивидуальная вариабельность эффективности терапии во многом определяется генетическими факторами, и наибольший интерес с этой точки зрения представляют полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющие ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления [7]. Фармакогенетическое тестирование, направленное на выявление полиморфизмов в данной системе, рассматривается как перспективный инструмент персонализации терапии, способный повысить её клиническую результативность и снизить вероятность нежелательных явлений [8]. Однако при всей клинической обоснованности данной стратегии её экономическая целесообразность остаётся недостаточно изученной, а убедительные доказательства её выгоды для практического здравоохранения практически отсутствуют. Несмотря на наличие отдельных исследований и моделей, систематический обзор, который бы комплексно обобщал имеющиеся данные, учитывал различия в методологических подходах и предоставлял исчерпывающую оценку потенциала предварительного фармакогенетического тестирования в лечении пациентов, получающих ингибиторы АПФ, до настоящего времени не проводился. Отмечая высокую распространённость полиморфизмов генов [9–15], авторы стремились актуализировать имеющиеся данные по генам РААС с позиции экономической оценки, которая проведена для других генов [16–20].

Обзор нацелен на систематизацию существующих данных о перспективности имплементации предварительного фармакогенетического тестирования (ФГТ) в клиническую практику пациентов с ССЗ, получающих ингибиторы АПФ.

Материал и методы. Представленный систематический обзор был написан согласно актуальной версии международных критериев PRISMA 2020 STATEMENT [21]. При разработке структурного плана статьи акцентировали внимание на расширенных требованиях к включаемым в обзор публикациям, изложенным в Руководстве Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [22], а также учитывали методологические рекомендации, предложенные в работах по стандартизации систематических обзоров и метаанализов [23–26].

К перечню основных критериев включения исследований относились следующие параметры:

1. Взрослые пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающие в качестве терапии ин-

гибиторы АПФ, а также имеющие заболевания, требующие комплексной терапии, включающей ингибиторы АПФ.

2. Наличие проведенного фармакогенетического исследования полиморфизмов генов системы РААС (ACE, ACE2, AGT, AGTR1, BDKRB1, BDKRB2, NR3C2, MTHFR, ABO, PRCP, CYP11B2, CES1, SLC01B1).

3. Исследования, содержащие фармакоэкономический анализ (стоимость терапии, анализ «затраты – эффективность», ICER, QALY и др.).

4. Тип публикаций: рандомизированные клинические исследования, когортные исследования, модели фармакоэкономической оценки, систематические обзоры, метаанализы.

5. Язык публикации: русский и английский.

6. Год публикации: неограничен (преимущественный поиск 15–20 лет).

К критериям исключения относились параметры, не соответствующие направлению исследования, такие как:

1. Пациенты, получающие альтернативную терапию, не включающую применение ингибиторов АПФ.

2. Фармакогенетические исследования без экономической оценки эффективности.

3. Экспериментальные работы на животных, без клинического и экономического анализа.

Поиск литературных источников проводился в апреле 2025 года на электронных платформах международных и национальных баз данных: PubMed/MEDLINE, Web of Science, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY, КиберЛенинка, а также на базе информационных ресурсов: ClinPGx, Researchgate (последний поиск осуществлялся 15.04.25).

Стратегия поиска заключалась в составлении комбинированных поисковых запросов с использованием ключевых слов и их комбинаций, подобранных с помощью международного тезауруса MeSH. В ходе исследования было сформировано 10 основных и 7 дополнительных запросов, позволяющих более детально проанализировать исследовательские работы на русском/английском языках.

Ключевые слова, используемые при составлении поисковых запросов, включали комбинированную модификацию исходных критериев включения и были представлены на русском и английском языках. К ним относились:

- Pharmacogenetic testing, Pharmacogenomic Screening, Genetic Polymorphism.

- Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS.

- ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, BDKRB1, BDKRB2, NR3C2, MTHFR, ABO, PRCP, CYP11B2, CES1, SLC01B1.

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE inhibitors, ACEIs.

- Pharmacoeconomics, cost-effectiveness, economic evaluation, ICER, QALY cardiovascular diseases, inhibitors ACE OR ACEIs, gene polymorphism, preliminary genotyping, myocardial infarction, essential hypertension, enalapril, pharmacogenetic risks.

- rs1799752, rs4646994, rs1799722, rs275651, rs5186, rs5182, rs12050217, rs4291, rs2106809, rs11122576, rs1799722, rs1799998, rs4344.

Поисковые запросы, сформированные для анализа публикационной активности по решению авторов, были дифференцированы на «основные» и «дополнительные». При поиске источников не предполагалось использование фильтров и ограничений. Обоснование используемой методологии заключалось в недостаточной изученности исследуемой проблематики, что требовало использования наиболее предметного поиска.

Скрининг публикаций проводился в два этапа: по заголовкам и аннотациям публикаций, а в дальнейшем по полному тексту исследований. Отбор проводился тремя авторами статьи независимо друг от друга с целью улучшения качества анализируемых публикаций. Для данной задачи был выбран автоматизированный сервис «Rayan», позволяющий каждому исследователю производить одномоментный отбор публикаций, а также оставлять информационные метки для эффективной коллегиальной работы.

Процесс сбора информации заключался в проведении двойного независимого извлечения данных, при котором два исследователя заполняли одинаковые таблицы с экономическими показателями для дальнейшего сравнения полученных результатов. Разногласия решались путем привлечения третьего эксперта, который оценивал корректность интерпретации результатов первоисточников и принимал окончательное решение относительно соответствия публикации критериям включения в исследование. Двухэтапная проверка позволила минимизировать субъективные ошибки авторов, обеспечивая сопоставимость показателей и повышая надежность итогового массива данных.

В рамках данного систематического обзора из отобранных публикаций извлекались экономические и клинико-экономические исходы эффективности предварительного ФГТ системы РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими терапию ингибиторами АПФ. В связи с недостаточной разработанностью темы и стремлением авторов дать полную оценку экономической эффективности предварительного ФГТ, в качестве исходов рассматривался широкий диапазон. К основным исходам относились исследования «затраты – эффективность» (Cost-effectiveness Ratio, или CER), показатели инкрементального коэффициента эффективности затрат (ISER), оценка затрат с учётом предотвращенного случая нежелательной побочной реакции, год жизни с поправкой на качество (QALY). В качестве дополнительных исходов оценивались прямые медицинские расходы, связанные с назначением ингибиторов АПФ, а именно стоимость госпитализаций, лечения побочных реакций. В качестве альтернативных исходов оценивался коэффициент года жизни пациента без терминальной стадии почечной недостаточности «ESRD – free LY», а также показатель количества предотвращенных случаев терминальной стадии почечной недостаточности «ESRD». Для каждого исхода фиксировались методы расчёта и единицы измерения. В случае анализа марковской модели данные извлекались по каждому доступному исходу отдельно с обязательной фиксацией временного горизонта и направления перспективы анализа. Если информация в представленных исследованиях отсутствовала, то предпринимались попытки связаться с авторами публикаций для уточнения недостающих сведений.

Для оценки риска предвзятости в систематических обзорах использовалась шкала AMSTAR [27], анализ обзорных статей проводился с учетом шкалы AMSTAR 2 [28]. Оценка предвзятости рандомизированных клинических исследований проводилась с помощью шкалы Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) [29], оставшиеся работы анализировали с помощью шкалы ECOBIAS [30].

В качестве обобщенных величин эффекта в данном обзоре были рассмотрены экономические показатели, характерные для фармакоэкономических исследований. Все публикации были разделены на

3 направления: с полной экономической оценкой, с частичной экономической оценкой, со структурированным подходом к перспективе дальнейшего внедрения ФГТ. В публикациях, где проводилась полноценная экономическая оценка, определялась наиболее предпочтительная стратегия терапии с учётом внедрения ФГТ; дополнительно авторами вычислялся интегральный показатель чистой денежной выгоды (NMB) при принятом авторами пороговом уровне готовности платить (WTP) €50000. Работы, содержащие только элементы частичной экономической оценки, анализировались с использованием упрощенной методики SWiM, что позволило структурировать и сопоставить результаты разнородных исследований, определив предположительную стратегию дальнейшей экономической оценки. При проведении SWiM-анализа авторами был определен объект синтеза и первичный исследуемый эффект. Экономические выводы кодировались в заранее определённые категории, такие как:

1. Бюджетно и эффективно (Dominant).
2. Заявлена экономия средств без изучения эффективности (Cost-saving).
3. Заявлена рентабельность с учетом эффективности терапии (Cost-Effective).
4. Авторы акцентируют внимание на вероятности выгоды без четких формулировок (Favorable).
5. Нет предположений об экономической выгоде или она не определена (Not Favorable).

Для снижения риска смещения каждому источнику присваивался вес (3 – первичная полная экономическая оценка; 2 – первичное исследование с экономическим комментарием; 1 – вторичный источник). Данный метод позволил оценить направление эффективности лечения ингибиторами АПФ у пациентов с ССЗ при проведении предварительного ФГТ.

Статьи, которые не относились напрямую к категориям полной и частичной экономической оценки, но при этом соответствовали критериям включения и заявленным исходам, были выделены в отдельную категорию статей «со структурированным подходом к перспективе дальнейшего внедрения ФГТ» и систематически описаны для полноты представления доказательной базы.

Оценка достоверности результатов проводилась в соответствии с рекомендованной методикой GRADE, адаптированной для фармакоэкономических исследований. Достоверность оценивалась по следующим критериям: (высокая/умеренная/низкая/очень низкая).

Результаты и обсуждение. В ходе проведения исследования авторами было собрано 16 730 импортированных ссылок на публикации по заданной тематике, 14 467 из которых представляли дублирующие работы. При проведении отбора исследований, идентифицированных через наукометрические базы данных и регистры, было выделено 5179 импортированных публикаций, из которых 2265 не имели дублирующих вариантов. После проведения отбора статей на соответствие критериям включения были выделены 23 публикации, требующие дальнейшего изучения полнотекстового формата. Для каждой статьи составлялся отдельный запрос авторам на получение полнотекстового формата либо напрямую у корреспондирующего автора, либо через функционал информационной системы Researchgate. В ходе изучения публикаций авторы выделили 3 исключаящих направления, по которым статьи исключались из окончательного отбора. К таким направлениям относились:

1. Исследования, направленные на оценку экономической эффективности предварительного фармакогенетического тестирования для других групп антигипертензивных препаратов (блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы и т. д.).

2. Исследования, направленные на изучение фармакоэкономической эффективности применения ингибиторов АПФ без генетического тестирования системы РААС.

3. Исследования, направленные на выявление частот встречаемости полиморфизмов генов системы РААС без проведения экономической оценки целесообразности их определения перед назначением ингибиторов АПФ.

Полностью соответствовали требованиям 10 публикаций [31–40], полученных из наукометрических баз данных.

Публикации, полученные с помощью иных информационных ресурсов (ClinPGx, Researchgate), также подвергались анализу соответствия критериям включения. Из 118 импортированных ссылок 68 публикаций не находились в открытом доступе. Из 50 проанализированных публикаций 5 соответствовали всем критериям и были включены в финальную версию обзора.

Наиболее детально принципы поиска и результаты отбора исследований изложены в блок-схеме PRISMA 2020 (рис.).

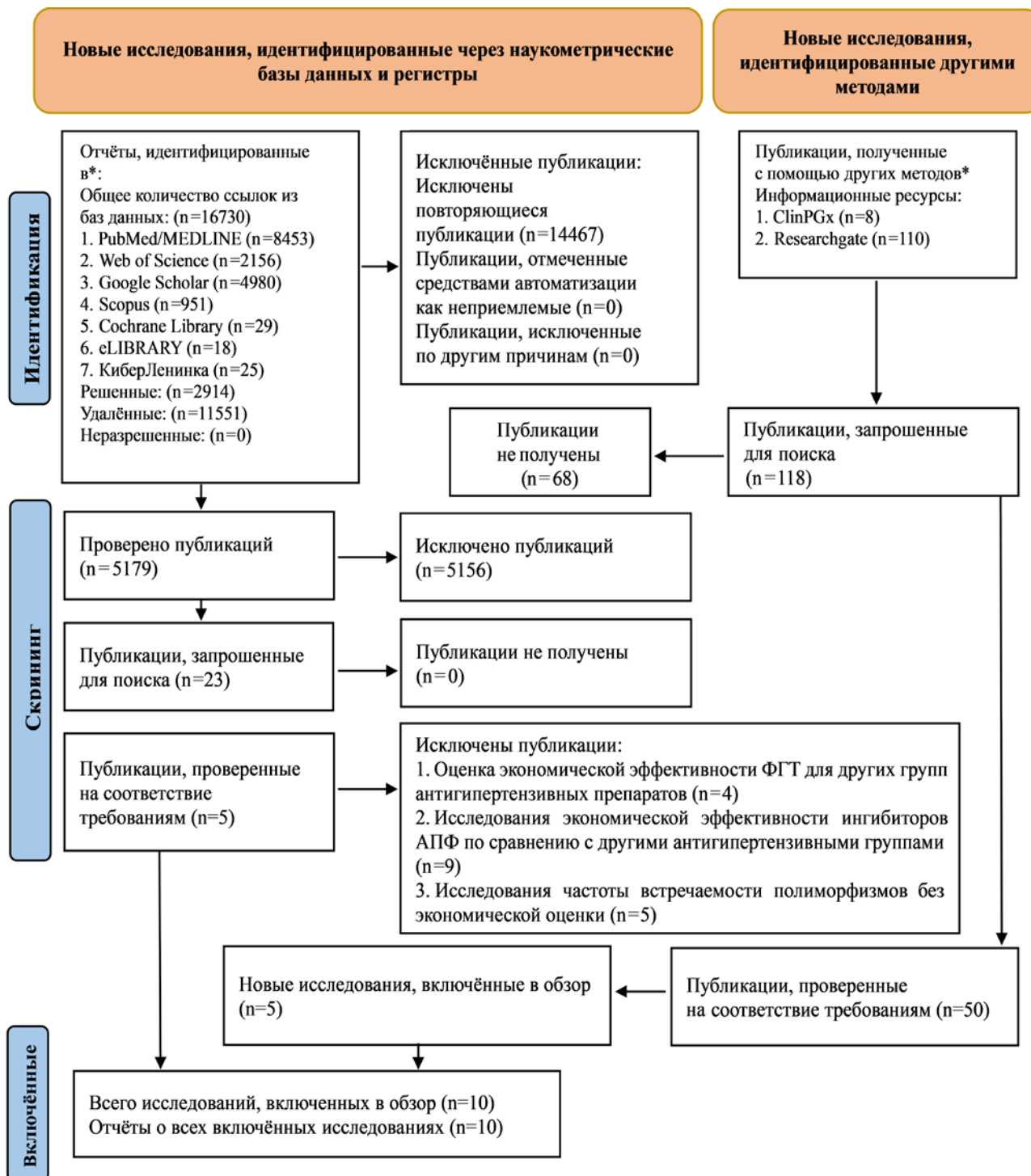


Рис. Блок-схема PRISMA 2020

В итоговый анализ было включено 10 исследований, опубликованных в период с 2007 по 2024 год в различных зарубежных странах. Наибольшая доля работ приходилась на Нидерланды (50 %) и США (20 %). Совокупное число пациентов, охваченных публикациями с полной экономической оценкой, составило 10 907 человек, при этом в исследовании [31] рассматривалась когорта численностью около 10 млн пациентов. Среди отечественных источников публикаций, соответствующих критериям включения, выявлено не было.

Проведённый поиск подтвердил, что тема предварительного ФГТ в контексте назначения ингибиторов АПФ остаётся недостаточно разработанной. Это проявилось как в отсутствии РКИ, так и в выраженной неоднородности используемых исследовательских дизайнов. Наиболее часто встречающимся инструментом анализа являлась Марковская модель (30 %), применявшаяся для оценки экономической целесообразности предварительного ФГТ у пациентов с ССЗ

по сравнению с эмпирическим назначением антигипертензивной терапии.

Среди всех публикаций лишь 10 % составляли РКИ, аналогичная доля приходилась на систематические обзоры. В работе [32] использовался метод оценки «затраты – эффективность» с построением дерева решений, что позволило авторам получить полную характеристику эффективности предварительного ФГТ.

Диапазон исследуемых нозологий оказался достаточно широким, что объясняется стратегией поиска, охватывающей все ССЗ и все полиморфизмы генов системы РААС. Наиболее часто анализировались такие состояния, как ИБС (40 %), артериальная гипертензия (20 %) и недиабетическая нефропатия (20 %).

Необходимость оценки экономической эффективности ФГТ обосновывалась высокой распространённостью как полиморфизмов генов системы РААС, так и сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Систематизированные характеристики включённых исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики публикаций, соответствующих критериям отбора

Авторы, год публикации	Страна	SNP	Заболевание	Дизайн исследования	Перспектива решений
Costa-Scharplatz et al., 2007 [32]	Швейцария	ACE (I/D) (rs1799752)	Недиабетическая нефропатия	Анализ «стоимость – эффективность» с построением дерева решений и Марковской модели	3 года с перспективой финансирования системой здравоохранения
Vegter et al., 2009 [36]	Нидерланды	ACE (I/D) (rs1799752)	Недиабетическая нефропатия	Марковская модель решений	10 лет с перспективой финансирования пациентами
Oemrawsingh et al., 2016 [34]	Нидерланды	AGTR1 (rs275651), (rs5182) BDKRB1 (rs12050217)	ИБС	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с генотипированием	4,2 года с перспективой финансирования исследования EUROPA/PERGENE
Lim et al., 2024 [33]	Великобритания	AGTR1 (rs275651), (rs5182) BDKRB1 (rs12050217)	Сердечно-сосудистые заболевания	Систематический обзор	Отсутствие критической оценки исследования в связи с недостаточными данными
Geenen et al., 2017 [37]	Нидерланды	HTA-модель «гипотетического» ФГТ	Риск возникновения ангионевротического отека	Модель дерева решений	1 год с перспективой финансирования системой здравоохранения
Kelley et al., 2018 [31]	США	ACE (I/D) (rs1799752) AGTR1 (rs5186) AGT (rs699)	Артериальная гипертензия	Экономическое симуляционное моделирование	3 года с перспективой финансирования системой здравоохранения
Luzum et al., 2016 [35]	США	AGTR1 (rs275651), (rs5182) BDKRB1 (rs12050217)	ИБС	Редакционная статья к публикации PERGENE	Перспектива внедрения ФГТ в связи с низкими затратами системы здравоохранения
Brugts et al., 2009 [38]	Нидерланды	AGTR1, AGTR2, CYP11B2, BDKRB1 BDKRB2 NOS3	ИБС	Международное многоцентровое исследование PERGENE	Перспектива внедрения ФГТ в случаях широкого распространения полиморфизма генов
Brugts et al., 2012 [39]	Нидерланды	AGTR1, BDKRB1	ИБС	Международное многоцентровое исследование PERGENE	Перспектива внедрения ФГТ в связи с низкими затратами системы здравоохранения
Rysz et al., 2020 [40]	Польша	BDKRB2 (rs1799722) NOS3 (rs2070744), (rs3918226)	Артериальная гипертензия	Международная обзорная статья	Перспектива внедрения ФГТ в связи с распространением патологии

Риск предвзятости для публикации авторов [33] оценивался с помощью шкалы AMSTAR [27]. Критерии оценки систематических обзоров позволили выявить, что обзор [33] имел высокий уровень методологического качества (10/11).

Оценка РКИ [34] проводилась с помощью шкалы RoB 2.0 [29]. В результате было выявлено, что критерии «смещение, связанное с риском рандомизации», «смещения из-за отклонения от предполагаемых вмешательств», «смещение из-за отсутствующих данных», «смещение измерения исхода» имеют низкий риск и, как следствие, достоверные результаты. Критерий «смещение из-за выбора представленного результата» имел склонность к смещению, что было связано с отсутствием первичного зарегистрированного протокола исследования для проведенного авторами вторичного post-hoc анализа. Систематизация полученных результатов позволила определить, что выводы о дифференцированном выигрыше каждой исследуемой группы требуют осторожности, но существенно не влияют на смещение риска предвзятости. В редакционной статье к исследованию PERGENE [35] акцентируют внимание на данной проблеме, выделяя, что валидация модели PGXscore требует пересмотра на

других когортах с оформлением предварительно аналитического протокола.

Для анализа риска предвзятости оставшихся публикаций использовалась шкала ECOBIAS [30]. Публикации [31–32] и [36–37] имели умеренный риск смещения из-за различных структурных допущений при экстраполяции результатов и могли использоваться для формирования выводов по экономической эффективности ФГТ. Публикации [35, 38–40] оценивались по шкале AMSTAR 2 [28] и содержали низкую уверенность в систематическом доказательстве эффективности предварительного ФГТ. Данные обзоры относились к группе с частичной экономической оценкой и определяли направление дальнейшей стратегии развития, но не учитывались при формировании окончательных выводов целесообразности применения ФГТ.

Публикации с полной экономической оценкой были выделены в отдельную группу с целью проведения комплексной оценки эффективности ФГТ у пациентов с ССЗ, принимающих ингибиторы АПФ. Во всех случаях комплексная оценка свидетельствовала о доминировании стратегии проведения предварительного ФГТ. Полученные результаты анализа публикаций с полной экономической оценкой отражены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ эффективности предварительного фармакогенетического тестирования пациентов в публикациях с полной экономической оценкой

Автор, год публикации	Исследуемые параметры		Экономическая выгода (1000 пациентов)	Комплексная оценка
	Показатель	Значение		
Costa-Scharplatz et al., 2007 [32]	ESRD-free LY (годах)	+9 ESRD-free LY	€356000	Доминирование стратегии предварительного ФГТ
	ESRD (предотвращенные случаи ESRD)	12		
	ISER по ESRD-free LY (1 год)	€41100		
Vegter et al., 2009 [36]	ΔQALY	+0,553(DD) +0,091(ID)	€105104 (DD) €15826 (ID)	Стратегия предварительного ФГТ доминирует в случае наличия в генотипе полиморфного аллеля D с последующей сменой иАПФ на альтернативную терапию
	ISER	€19 477		
Oemrawsingh et al., 2016 [34]	ISER	€18139 – в случае высокого риска ФГТ	€201,6	Доминирует стратегия необходимости назначения ФГТ всем пациентам с ИБС
		€27 987 – в случае среднего и высокого риска ФГТ	€142,0	
		€36 743 – в случае всеобщего ФГТ	€85,0	
Geenen et al., 2017 [37]	ISER	€56 896	Нет (Δзатраты≥0) (Цена теста €0,50) (Чувствительность и специфичность – 90 %)	Несмотря на отсутствие экономической выгоды, наблюдается доминирующая стратегия назначения ФГТ в связи с эффективностью дальнейшей тактики лечения
Kelley et al., 2018 [31]	–	–	\$4228 – 1 пациент \$42,28 млрд – 10 млн пациентов	Доминирует стратегия использования мультигенной PGx-панели в начале лечения ССЗ. В 89 % случаев это обусловлено предотвращением НПР
Luzum et al., 2016 [35]	–	–	€15 – 3 SNP	Стратегия предварительного ФГТ является доминирующей, в связи со своей клинической эквивалентностью и экономической выгодностью

В публикации [32] были рассчитаны значения ESRD – free LY и ESRD, авторами было дополнительно посчитано значение ISER по ESRD-free LY. Результаты выявили, что предварительное ФГТ позволило предотвратить 12 случаев терминальной стадии почечной недостаточности и увеличило продолжительность жизни у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на 9 лет, благодаря индивидуально подобранной терапии. Общая экономическая выгода составила €356000. В исследовании [36] был рассчитан показатель ΔQALY для разных генотипов (II, ID, DD). По полученным значениям показателя ISER было выявлено доминирование необходимости проведения ФГТ для пациентов с полиморфной аллелью D в генотипе. Значение ΔQALY показало увеличение качества жизни пациентов на 0,553 (DD) и 0,091 (ID).

Масштабное фармакогенетическое исследование (PERGENE) [34], проводимое в рамках плацебо-контролируемого РКИ пациентов с ИБС (EUROPA), принимающих периндоприл, позволило определить перспективное направление дальнейшего ФГТ у пациентов с ССЗ. В рамках исследования PERGENE было опубликовано 3 работы, которые вошли в обзор (1 исследование с полной экономической оценкой [34] и 2 исследования [38–39] с частичной экономической оценкой, определяющей стратегию использования ФГТ). Публикация [34] была направлена на определение экономической оценки внедрения ФГТ у пациентов с различным риском наличия полиморфизма генов. Авторы публикации [34] определили значение ISER для трех исходов предварительной терапии (предварительного генотипирования в условиях высокого риска полиморфизмов, вызванных этническими особенностями популяции; предварительного генотипирования в случае среднего и высокого риска полиморфизмов, вызванных этническими особенностями популяции; всеобщего генотипирования пациентов). В каждом из рассмотренных случаев была доказана экономическая эффективность предварительного ФГТ у пациентов с ИБС.

Публикация [37] представляла собой экономическую оценку эффективности применения ФГТ относительно возникновения нежелательных побочных реакций, вызванных полиморфизмом генов системы РААС (ангионевротический отек). Авторы предложили гипотетическую НТА-модель генотипирования и получили неоднозначные результаты. Было выявлено, что генотипировать всех пациентов с целью профилактики возникновения ангионевротического отека экономически не выгодно, но при этом полученные ими данные свидетельствуют о рентабельности предварительного ФГТ в случае цены теста €0,50. В настоящее время генотипирование может достичь настолько низкой стоимости только в случае широкого использования населением. Авторы публикации подчеркивают, что несмотря на высокую стоимость, генотипирование продолжает оставаться эффективным диагностическим тестом поскольку не требует повторного проведения и позволяет назначить наиболее эффективную терапию.

Публикации [31] и [35] были отнесены в группу с полной экономической оценкой, поскольку авторы акцентировали внимание на количественном определении эффективности предварительного ФГТ. Отсутствие значений ΔQALY/ISER привело к невозможности определения показателя NBM. Несмотря на это, публикации содержали количественную оценку экономической эффективности. Так, в исследовании [31] ученые использовали мультигенную модель

генотипирования, которая позволяла определить за одно применение 11 SNP, в том числе SNP системы РААС. Модель исследования строилась на генотипировании 10 млн пациентов в рамках финансирования системой здравоохранения США. В результате было выявлено, что предварительное ФГТ позволяет снизить расходы на повторное лечение одного пациента в размере \$4228, а в пересчете на 10 млн пациентов количество сэкономленных средств составляет \$42,28 млрд. Авторы считают, что использование мультигенной модели является экономически эффективной для стран/регионов, на территории которых проживают многонациональные популяции пациентов.

Публикация [35] относилась к выделенной авторами обзора отдельной категории «статьи со структурированным подходом к перспективе дальнейшего внедрения ФГТ». В публикации присутствует неполная количественная оценка эффективности ФГТ и определена перспектива дальнейшего ее внедрения в клиническую практику (SWiM-анализ). Экономическая оценка позволила выявить положительную динамику внедрения ФГТ в случае, когда стоимость теста не будет превышать €15 за определение трех SNP. Авторы отмечают, что повсеместное внедрение ФГТ возможно в случае эквивалентности клинических и экономических исходов.

Расчет показателя NBM возможно было провести для четырех публикаций, соответствующих исходным требованиям и имеющих количественную оценку эффективности применения ФГТ. Значение NBM в данном обзоре выступает в качестве обобщенной величины эффективности предварительного ФГТ. Данная методика позволяет сравнить общие данные, рассчитанные в разных валютах в единую систему оценки. При пороге готовности платить (WTP) €50 000/QALY максимальная экономическая выгода составила €2 943 на пациента, что указывает на экономическую предпочтительность стратегии предварительного ФГТ. В публикации [37] значение NBM <0, что свидетельствует об отсутствии экономического преимущества предварительного ФГТ. Авторами выдвинута гипотеза о том, что отрицательные значения получены ввиду отсутствия реального генотипирования пациентов при выбранной в качестве дизайна исследования гипотетической НТА-модели.

Таблица 3

Результаты расчета NBM для исследуемых публикаций с доминирующей стратегией лечения

Авторы, год публикации	WTP	NBM
Costa-Scharplatz et al., 2007 [32]		€2943
Vegter et al., 2009 [36]	€50 000	€154
Oemrawsingh et al., 2016 [34]		€54,6
Geenen et al., 2017 [37]		<0

Публикации, не имеющие полной экономической оценки, анализировались с помощью SWiM-анализа и относились к группе с частичной экономической оценкой. В качестве объекта исследования при проведении SWiM-анализа была выбрана стратегия авторов, заключающаяся в том, что предварительное ФГТ является экономически выгодным (да/нет/неопределенно) для конкретного сценария (полиморфизмы генов системы РААС, влияющие на эффективность лечения ингибиторами АПФ, у пациентов с ССЗ). Первичный

исследуемый эффект изучался в контексте направления экономического результата (вместо ISER/NMB) и определялся благодаря цитатам экономических выводов. Для каждой статьи рассчитывался ее вес и

определялась предрасположенность к изучаемым категориям. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4

SWiM-подход в изучении экономической эффективности предварительного фармакогенетического тестирования в публикациях с частичной экономической оценкой

Автор, год публикации	SNP	Категория публикации	Заболевание	Вес публикации	Цитата экономического вывода
Luzum et al., 2016 [35]	AGTR1 (rs275651), (rs5182), BDKRB1 (rs12050217)	Cost-saving	ИБС	2	Стратегия предварительного ФГТ экономически активна
Lim et al., 2024 [33]	AGTR1 (rs275651), (rs5182) BDKRB1 (rs12050217)	Cost-effective	Сердечно-сосудистые заболевания	1	Стратегия «генотипировать всех и лечить только PGX \leq 2» была равно клинически эффективной и более экономичной, чем «лечить всех», но данных недостаточно для полной оценки
Brugts et al., 2009 [38]	AGTR1, AGTR2, CYP11B2, BDKRB1 BDKRB2 NOS3	Favorable	ИБС	2	Назначать лечение только тем, кто имеет полиморфизм, – существенно снизит затраты и повысит экономическую выгоду от лечения
Brugts et al., 2012 [39]	AGTR1, BDKRB1	Favorable	ИБС	2	Генотипирование снизит ненужные расходы здравоохранения
Rysz et al., 2020 [40]	BDKRB2 (rs1799722) NOS3 (rs2070744), (rs3918226)	Cost-effective	Артериальная гипертензия	2	Генотип-ориентированная терапия поможет снизить стоимость лечения при сохранении эффективности

В связи с выраженной гетерогенностью экономических моделей и исходов количественный метаанализ оказался нецелесообразным для данной публикации, поэтому для обобщения результатов был применен упрощенный вариант SWiM-анализа, оценивающего в данной публикации доминирующее направление генотип-ориентированной терапии. В рамках проведения SWiM-анализа большинство публикаций (80 %) имели значение веса публикации – 2, поскольку не имели исходных количественных оценок, но содержали направление определяющей стратегии. Публикация [33] имела вес – 1, поскольку была представлена систематическим обзором исследования [34]. Все исследованные публикации, согласно цитатам экономических выводов, соответствовали доминирующему направлению статей с полной экономической оценкой и свидетельствовали о снижении затрат на лечение пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, для лечения патологий сердечно-сосудистой системы.

Применение методологии GRADE для оценки достоверности результатов показало, что клинические сведения об эффективности ингибиторов АПФ в зависимости от генетических характеристик пациента обладают умеренным уровнем уверенности. Представленный результат связан с недостаточной разработанностью темы и малым количеством РКИ. Кроме того, доступные публикации в большинстве случаев базируются на моделировании, что обуславливает риск снижения достоверности результатов, экстраполируемых на реальную клиническую практику.

Заключение. Полученные в ходе обзора данные согласуются с ранее опубликованными фармакоэкономическими оценками персонализированного подхода в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, где подчеркивается преимущественное при-

менение генетически обоснованных стратегий. Необходимо отметить, что в настоящее время экономическая обоснованность применения предварительного ФГТ полиморфизмов генов системы РААС до конца не изучена. Исследования подчеркивают необходимость дальнейшего проведения РКИ и экономических оценок для более точного определения рентабельности проведения ФГТ. Проведение метаанализов ограничивается недостаточностью данных и высокой степенью гетерогенности публикаций, что затрудняет проведение количественного синтеза.

Авторы публикации выделили несколько ограничений в проведении исследования. Основное ограничение заключается в отсутствии прямых клинических испытаний, что вынуждает исследователей опираться преимущественно на моделирование клинических исходов и экономических оценок. К дополнительным ограничениям авторы отнесли проведение анализа на двух языках (русском и английском) в базах данных, опирающихся на использование международных языков. Исследования на китайском и других языках остались недоступными ввиду языкового барьера авторов. Учитывая независимую тройную процедуру извлечения и систематизации данных, полностью исключить субъективные расхождения в интерпретации результатов невозможно.

Анализируя полученные в ходе синтеза данные, авторы пришли к выводу о том, что применение предварительного ФГТ у пациентов с ССЗ, планирующих приём ингибиторов АПФ, может считаться экономически рентабельным и положительно коррелирует с клинической эффективностью от использованной терапии, однако необходимо проведение наиболее точных когортных исследований, позволяющих предварительно получить оценку частоты встречаемости

клинически значимых полиморфизмов в конкретных регионах. Персонализированный подход, основанный на генетических исследованиях, позволяет индивидуализировать лечение пациентов, улучшая качество их жизни и её продолжительность. Для масштабного внедрения ФГТ необходимо дальнейшее проведение РКИ и расчёт экономической эффективности.

Литература/References

- Игнатъева В. И., Концева А. В., Лукьянов М. М., Кляшторный В. Г., Драпкина О. М. Клинико-экономический анализ увеличения охвата лекарственной терапией пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3950. [Ignatieva V. I., Kontseva A.V., Lukyanov M. M., Klyashtorny V. G., Drapkina O. M. Clinical and economic analysis of increasing drug therapy coverage in patients with coronary artery disease in combination with atrial fibrillation and chronic heart failure. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2024;23(4):3950. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3950>
- Berm E. J., Loeff M. d., Wilffert B., Boersma C., Anemans L. [et al.]. Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: A systematic review. Second update of the literature. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146262>
- Hess G. P., Fonseca E., Scott R., Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. *Genet. Res. (Camb)*. 2015;97:e13. <https://doi.org/10.1017/S0016672315000099>
- Mosch R., van der Lee M., Guchelaar H. J., Swen J. J. Pharmacogenetic panel testing: a review of current practice and potential for clinical implementation. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2025;65(1):91-109. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061724-080935>
- Lteif C., Gawronski B. E., Cicali E. J., Martinez K. A., Newsum K. J. [et al.]. Development of an ancestrally inclusive preemptive pharmacogenetic testing panel. *Clin. Transl. Sci.* 2025;18(5):e70230. <https://doi.org/10.1111/cts.70230>
- Bozina N., Vrkic Kirhmajer M., Simicevic L., Ganoci L., Mirosevic Skvrce N. [et al.]. Use of pharmacogenomics in elderly patients treated for cardiovascular diseases. *Croat Med. J.* 2020;61(2):147-158. <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.147>
- Тимашева Я. Р., Герасимова К. А., Туктарова И. А., Эрдман В. В., Насибуллин Т. Р. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):33-45. [Timasheva Ya. R., Gerasimova K. A., Tuktarova I. A., Erdman V. V., Nasibullin T. R. Polygenic analysis of hereditary predisposition to essential hypertension. *Arterial'naja gipertenzija*. – *Arterial hypertension*. 2022;28(1):33-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45>
- Реброва Е. В., Ших Е. В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(1):59-66. [Rebrova E. V., Shikh E. V. Influence of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the effectiveness of antihypertensive therapy. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. – *Clinical pharmacology and therapy*. 2024;33(1):59-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-1-59-66>
- Siu W. S., Maruf A. A., Shaheen S. M., McCloud R., Heintz M. [et al.]. Estimating the frequency of false-negative pharmacogenetic test results by self-reported ancestry. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2025;118(2):331-336. <https://doi.org/10.1002/cpt.3697>
- Trevisano R. G., Matias H., de Jesus Teani T., Silvano V. O., Ferreira C. P. [et al.]. The frequency of the ACE I/D polymorphism in South America: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Cell. Biochem.* 2024;479(11):2955-2972. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04923-9>
- Bartakova J., Deissova T., Slezakova S., Bartova J., Petanova J. [et al.]. Association of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population: case-control study. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02115-3>

Дополнительная информация (ограничения). Протокол данного систематического обзора не был зарегистрирован в базе PROSPERO, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Atadzhanov M., Mwaba M. H., Mukomena P. N., Lakhi S., Mwaba P. [et al.]. Frequency of APOE, MTHFR and ACE polymorphisms in the Zambian population. *BMC Res. Notes*. 2014;7:194. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-194>
- Isordia-Salas I., Santiago-German D., Cerda-Mancillas M. C., Hernandez-Juarez J., Bernabe-Garcia M. [et al.]. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene*. 2019;688:163-170. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.080>
- Birhan T. A., Molla M. D., Abdulkadir M., Tesfa K. H. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with risk of hypertension among the Ethiopian population. *PLoS One*. 2022;17(11):e0276021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276021>
- Wang L., Song T. T., Dong C. W. Association between interactions among ACE gene polymorphisms and essential hypertension in patients in the Hefei Region, Anhui, China. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;1159973. <https://doi.org/10.1155/2023/1159973>
- Gu Y., Shih S. T. F., Geevasinga N., Chan L., Frew J. W. [et al.]. Economic Evaluation of HLA-B*15:02 Genotyping for Asian Australian Patients with Epilepsy. *JAMA Dermatol.* 2024;160(6):631-640. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.1037>
- Brooks G. A., Tapp S., Daly A. T., Busam J. A., Tosteson A. N. A. Cost-effectiveness of DPYD genotyping prior to fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Clin. Colorectal Cancer*. 2022;21(3):e189-e195. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.05.001>
- Carroll J., Lopez Manzano C., Tomlinson E., Sadek A., Cooper C. [et al.]. Clinical and cost-effectiveness of clopidogrel resistance genotype testing after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and economic model. *Health Technol. Assess.* 2024;28(57):1-194. <https://doi.org/10.3310/PWCB4016>
- Zhang Z., Bao Y., Gu Y., Zhang M., Li X. Cost-effectiveness analysis of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy for patients with acute minor ischemic stroke and high-risk transient ischemic attack in China. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2024;90(2):483-492. <https://doi.org/10.1111/bcp.15921>
- Koufaki M. I., Fragoulakis V., Diaz-Villamarin X., Karamperis K., Vozikis A. [et al.]. Economic evaluation of pharmacogenomic-guided antiplatelet treatment in Spanish patients suffering from acute coronary syndrome participating in the U-PGx PREPARE study. *Hum. Genomics*. 2023;17(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00495-3>
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. [et al.]. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Mueller M., D'Addario M., Egger M., Cevallos M., Dekkers O. [et al.]. Methods to systematically review and meta-analyse observational studies: a systematic scoping review of recommendations. *BMC Med. Res. Methodol.* 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0495-9>
- Rethlefsen M. L., Kirtley S., Waffenschmidt S., Ayala A. P., Moher D. [et al.]. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst. Rev.* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- Elsman E. B. M., Baba A., Offringa M. PRISMA-COSMIN steering committee. PRISMA-COSMIN 2024: New guidance aimed to enhance the reporting quality of systematic reviews of outcome measurement instruments. *Int. J. Nurs. Stud.* 2024;160:104880. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104880>

25. Nezameslami R., Nezameslami A., Mehdikhani B., Mosaavi-Jarrahi A., Shahbazi A. [et al.]. Adapting PRISMA guidelines to enhance reporting quality in genetic association studies: a framework proposal. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2025;26(5):1641-1651. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2025.26.5.1641>
26. Rethlefsen M. L., Page M. J. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. *J. Med. Libr. Assoc.* 2022;110(2):253-257. <https://doi.org/10.5195/jmla.2022.1449>
27. Реброва О. Ю., Федяева В. К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопроса AMSTAR. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016;1(23). Режим доступа: www.cyberleninka.ru/article/n/meta-analizi-i-otsenka-ih-metodologicheskogo-kachestva-russkoazychnaya-versiya-voprosnika-amstar. Ссылка активна на 23.09.2025. [Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K. Meta-analyses and assessment of their methodological quality. Russian version of the AMSTAR questionnaire. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i izbor.* – *Medical technologies. Evaluation and selection.* 2016;1(23). Available at: www.cyberleninka.ru/article/n/meta-analizi-i-otsenka-ih-metodologicheskogo-kachestva-russkoazychnaya-versiya-voprosnika-amstar. Accessed September 23, 2025. (In Russ.)].
28. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G., Thuku M., Hamel C. [et al.]. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
29. Sterne J. A. C., Savovic J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S. [et al.]. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
30. Adarkwah C. C., van Gils P. F., Hilligsmann M., Evers S. M. A. A. Risk of bias in model-based economic evaluations: the ECOBIAS checklist. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2016;16(4):513-523. <https://doi.org/10.1080/14737167.2016.1194759>
31. Kelley E. F., Snyder E. M., Alkhatib N. S., Snyder S. C., Sprissler R. [et al.]. Economic evaluation of a pharmacogenomic multi-gene panel test to optimize anti-hypertension therapy: simulation study. *J. Med. Econ.* 2018;21(12):1246-1253. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1531011>
32. Costa-Scharplatz M., van Asselt A. D., Bachmann L. M., Kessels A. G., Severens J. L. Cost-effectiveness of pharmacogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacogenet. Genomics.* 2007;17(5):359-368. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000236336.34175.e8>
33. Lim K. K., Koleva-Kolarova R., Kamaruzaman H. F., Kamil A. A., Chowiecnyk P. [et al.]. Genetic-guided pharmacotherapy for coronary artery disease: a systematic and critical review of economic evaluations. *J. Am. Heart Assoc.* 2024;13(5):e030058. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030058>
34. Oemrawsingh R. M., Akkerhuis K. M., Van Vark L. C., Redekop W. K., Rudez G. [et al.]. Individualized angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy in stable coronary artery disease based on clinical and pharmacogenetic determinants: the PERindopril GENETic (PERGENE) risk model. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(3):e002688. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002688>
35. Luzum J. A., Lanfear D. E. Pharmacogenetic risk scores for perindopril clinical and cost effectiveness in stable coronary artery disease: when are we ready to implement? *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(3):e003809. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003440>
36. Vegter S., Perna A., Hiddema W., Ruggenenti P., Remuzzi G. [et al.]. Cost-effectiveness of ACE inhibitor therapy to prevent dialysis in nondiabetic nephropathy: influence of the ACE insertion/deletion polymorphism. *Pharmacogenet. Genomics.* 2009;19(9):695-703. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283307ca0>
37. Geenen J. W., Baranova E. V., Asselbergs F. W., de Boer A., Vreman R. A. [et al.]. Early health technology assessments in pharmacogenomics: a case example in cardiovascular drugs. *Pharmacogenomics.* 2017;18(12):1143-1153. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0063>
38. Brugts J. J., de Maat M. P., Boersma E., Witteman J. C., van Duijn C. [et al.]. The rationale and design of the PERindopril GENETic association study (PERGENE): a pharmacogenetic analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009;23(2):171-181. <https://doi.org/10.1007/s10557-008-6156-1>
39. Brugts J. J., de Maat M. P., Danser A. H., Boersma E., Simoons M. L. Individualised therapy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in stable coronary artery disease: overview of the primary results of the PERindopril GENETic association (PERGENE) study. *Neth. Heart J.* 2012;20(1):24-32. <https://doi.org/10.1007/s12471-011-0173-6>
40. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Gorzynska M., Gluba-Brzozka A. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4709. <https://doi.org/10.3390/ijms2113470>

Поступила 27.08.2025

Сведения об авторах:

Комарова Ольга Владимировна, аспирант,
тел.: +79614839748; e-mail: olha437@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7011-0932>

Кантемирова Эла Исмаиловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии;
тел.: +79171927591; e-mail: belakantemirova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Романова Александра Николаевна, аспирант;
тел.: +79608519418; e-mail: sasha.styles005@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>