

Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол

А.И. Парусов^{1✉}, andre_webster@mail.ru, И.Д. Лоранская¹, К.А. Акмалова¹, Ж.А. Созаева¹, О.Л. Туркина², М.С. Застрожин¹, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 7

Резюме

Введение. Несмотря на огромное множество современных рекомендаций по лечению больных циррозом печени, до сих пор отсутствует четкая схема назначения неселективных бета-адреноблокаторов (β -АБ).

Цель. Оценить влияние носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на показатели центральной гемодинамики у больных циррозом печени на фоне терапии пропранололом.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с синдромом портальной гипертензии и установленным диагнозом цирроза печени. Проведено динамическое измерение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, до лечения и через 14 дней на фоне терапии пропранололом в суточной дозе 30 мг. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* осуществлено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR).

Результаты. Положительная гемодинамика в виде снижения систолического и диастолического артериального давления, увеличения средней линейной скорости кровотока воротной вены по сравнению с исходным наблюдалась у 41 пациента. САД и ДАД снизилось на 8,05 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 4,51 мм рт. ст. ($p = 0,037$) соответственно. ЧСС снизилась на 11,4 уд/мин ($p < 0,001$). Построенный нами регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*) на терапевтический эффект пропранолола ($p < 0,05$). Статистически значимого влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* выявлено не было ($p > 0,05$). Убедительного достоверного влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на динамику ЧСС не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы. Определено влияние носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени российской популяции. У носителей гомозиготного генотипа GG по *CYP2D6*4* наблюдается более выраженная положительная динамика по снижению артериального давления на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом GA. По результатам исследования модернизирован уже имеющийся алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами с использованием генотипирования по *CYP2D6*. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*3* (*A2549del*, *rs4986774*), *CYP2D6*10* (*C100T*, *rs1065852*) и *CYP2D6*41* (*G2988A*, *rs28371725*) не оказывает влияние на эффективность терапии пропранололом у больных циррозом печени.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, центральная гемодинамика, пропранолол, полиморфизм гена *CYP2D6*

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90062/19.

Для цитирования: Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол. *Медицинский совет*. 2022;16(6):83–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CYP2D6 gene polymorphism effect on central hemodynamic parameters in patients with portal hypertension taking propranolol

Andrei I. Parusov^{1✉}, andre_webster@mail.ru, Irina D. Loranskaya¹, Kristina A. Akmalova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Olga L. Turkina², Michael S. Zastrozhin¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital named after the Bakhrushin Brothers; 7, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Despite the huge number of modern recommendations for the treatment of patients with liver cirrhosis, there is still no clear scheme for prescribing non-selective beta-blockers.

Aim. To evaluate effect of polymorphic markers *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* carriage on central hemodynamics in patients with liver cirrhosis during propranolol therapy.

Materials and methods. The study included 60 patients with liver cirrhosis who received propranolol therapy at a daily dose of 30 mg for 14 days. The efficacy of treatment was assessed by dynamic measurement of heart rate, systolic and diastolic blood pressure, ultrasonography measuring the linear blood flow velocity of portal vein. Genotyping of *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Positive hemodynamics in the form of a decrease in systolic and diastolic blood pressure, an increase in the average linear blood flow velocity of the portal vein compared with the baseline was observed in 41 patients. SBP and DBP decreased by 8.05 mm Hg ($p = 0.006$) and 4.51 mm Hg ($p = 0.037$), respectively. Our regression analysis revealed the presence of a statistically significant effect of carriage of the *CYP2D6*4* polymorphic marker on the therapeutic effect of propranolol ($p < 0.05$). No statistically significant effect of polymorphic markers *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* was found ($p > 0.05$).

Conclusion. The influence of carriage of the polymorphic marker *CYP2D6*4* on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis of the Russian population was determined. In carriers of the homozygous *GG* genotype for *CYP2D6*4*, there is a more pronounced positive trend in lowering blood pressure during propranolol therapy, in contrast to patients with a heterozygous *GA* genotype. Based on the results of the study, the existing algorithm for personalizing the treatment of patients with liver cirrhosis with non-selective β -blockers using *CYP2D6* genotyping was modernized.

Keywords: portal hypertension, liver cirrhosis, central hemodynamics, propranolol, *CYP2D6* gene polymorphism

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of Research Project No. 19-315-90062/19.

For citation: Parusov A.I., Loranskaya I.D., Akmalova K.A., Sozaeva Z.A., Turkina O.L., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. *CYP2D6* gene polymorphism effect on central hemodynamic parameters in patients with portal hypertension taking propranolol. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост числа больных циррозом печени. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, с 2019 г. по сегодняшний день это заболевание входит в десятку причин мировой смертности, что характеризует данную патологию как грозную медико-социальную и экономическую проблему¹. В Российской Федерации также с каждым годом регистрируется все больше больных с диагнозом «цирроз печени», установленным впервые в жизни, и к 2020 г. это количество стойко достигло 13,2 на 100 тыс. населения страны².

Ведущим патогенетическим синдромом цирроза печени является портальная гипертензия. Проявления данного симптомокомплекса полисистемны, самое острое и тяжелое из которых – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и желудка, осложненное кровотечением. В настоящее время проблема профилактики развития такого кровотечения является весьма актуальной. С этой целью современные клинические рекомендации по лечению больных циррозом печени включают назначение неселективных β -адреноблокаторов (β -АБ) [1].

Широко используемым представителем данной фармакологической группы многие годы является пропранолол.

Препарат обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом. Кроме того, он способен снижать давление в системе воротной вены, препятствуя тем самым развитию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [2].

Фармакодинамический механизм действия пропранолола основан на комбинации блокады β_1 -адреноблокаторов (практически на 30% снижается сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус) и β_2 -адреноблокаторов (создается неограниченная α_1 -адренергическая активность симпатoadrenalовой системы на артериолы внутренних органов, приводящая к спланхической вазоконстрикции и снижению венозного притока в воротную вену на 35%) [3, 4].

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению больных циррозом печени рекомендовано назначать пропранолол в такой дозе, которая снижает частоту пульса на 25% в покое или до 55 уд/мин при исходной брадикардии. Доза может варьировать от 30 до 320 мг/сут [1, 5, 6]. Четкой схемы назначения пропранолола также нет и в зарубежных гайдлайнах. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) от 2018 г. сказано, что применение неселективных β -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке соотношения риска/пользы для больного и его показателей центральной гемодинамики [7]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует персонализированный подход к лечению пациентов с портальной гипертензией неселективными β -адреноблокаторами.

¹ World Health Organization. World health's statistics 2021. Monitoring health for the sustainable development goals. 2021, pp. 20. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240027053>.

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. *Заболеваемость всего населения России. Статистические материалы за 2020 г.* Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/528/original/19_Основные_показатели_здравоохранения_2020.

Кроме того, в ряде случаев β -адреноблокаторы не оказывают положительного гемодинамического эффекта. Подобные ситуации в клинической практике возникают у больных с нарушением печеночной функции или в анамнезе которых были диагностированы кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. По данным различных источников, снижение эффективности пропранолола у таких пациентов наблюдается в 60–70% [8, 9]. Кроме того, как и большинство лекарственных средств, β -АБ обладают нежелательными побочными реакциями, к самым грозным из которых относятся выраженная брадикардия, артериальная гипотония, атриовентрикулярная блокада 3-й степени и бронхоспазм [10].

В связи с вышесказанным возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных β -адреноблокаторов для прогнозирования эффективности и обеспечения безопасности лечения.

Цитохром 2D6 (*CYP2D6*) является изоферментом цитохрома P450. Установлено, что *CYP2D6* отвечает за метаболизм от 20 до 30% лекарственных препаратов [11, 12]. К этим препаратам относятся трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антагонисты 5HT₃-рецепторов, антипсихотики, опиаты, амфетамины, а также антиаритмические средства и неселективные β -адреноблокаторы, в т. ч. пропранолол [13]. Метаболизм последнего осуществляется за счет реакции 4-гидроксилирования [14].

Одна из основных особенностей *CYP2D6* – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т. е. существование различных аллелей гена *CYP2D6*. Наиболее часто встречающиеся аллели *CYP2D6* представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (например, *CYP2D6**1, *2 и *35), со сниженной функцией (например, *CYP2D6**9, *10, *17, *29 и *41) и нефункциональные аллельные варианты (*CYP2D6**3, *4, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15, *19, *20) [15].

Проведен ряд научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект β -адреноблокаторов. В научном исследовании Н. Wuttke по изучению генотипа *CYP2D6* у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада III степени) показано, что 38% из исследуемой группы больных были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена *CYP2D6*. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [16].

В работе М. Власкиной [17] продемонстрировано, что у носителей гетерозиготного генотипа GA гена *CYP2D6* целевые значения показателей центральной гемодинамики достигаются быстрее при титровании дозы β -адреноблокатора метопролола, чем у больных с гомозиготным генотипом GG. В 2015 г. Н. Поздняковым и соавт. [18] показано, что у носителей «медленных» аллельных вари-

антов гена *CYP2D6**10, *CYP2D6**4, в отличие от носителей «нормальных» аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола выявляется большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для *CYP2D6**10 и в 1,7 раза для *CYP2D6**4.

Для носителей полиморфизмов, изменяющих активность фермента *CYP2D6*, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на *CYP2D6* приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, усилению фармакологического эффекта или развитию нежелательных побочных реакций. Следует отметить, что в настоящее время определение аллельных вариантов гена *CYP2D6* со сниженной функцией уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что дает возможность внедрения фармакогенетического тестирования с целью корректного назначения схем лечения и неселективных β -адреноблокаторов, таких как пропранолол. У «медленных» метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у «экстенсивных», что может быть связано с носительством аллельного варианта *CYP2D6**4. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения β -адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени.

В недавно проведенной нами научной работе [19] выявлена ассоциация полиморфизма гена *CYP2D6**4 с гемодинамическим эффектом пропранолола по изменению средней линейной скорости кровотока воротной вены у пациентов с циррозом печени. Исследование продемонстрировало, что у пациентов с гомозиготным генотипом GG по полиморфному маркеру *CYP2D6**4 отмечается наиболее оптимальный ответ по регрессу проявлений синдрома портальной гипертензии на фоне терапии пропранололом в дозе по 10 мг 3 раза в день, чем у носителей гетерозиготного генотипа GA ($p < 0,05$) [20]. Результат оценки влияния полиморфных маркеров *CYP2D6**3, *CYP2D6**10 и *CYP2D6**41 не выявил статистической значимости [19].

Малочисленность научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени и отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции подчеркивает важность проведения научного исследования для поиска решения этой проблемы.

Цель исследования – оптимизировать эффективность фармакотерапии β -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий. В задачи исследования входила оценка влияния полиморфных маркеров *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**10 и *CYP2D6**41 на показатели центральной и портальной гемодинамики у больных циррозом печени на фоне терапии пропранололом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» и в отделе молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Критерии включения: подтвержденный диагноз цирроза печени различной этиологии, класса А, В и С по Чайлд – Пью, возраст менее 75 лет и наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии невключения: наличие противопоказаний к применению пропранолола, регламентированных в утвержденных Министерством здравоохранения РФ инструкциях по медицинскому применению препарата (гиперчувствительность к любому компоненту препарата, атриовентрикулярная блокада II и III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55 уд/мин), синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность II Б – III стадии, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, беременность, грудное вскармливание); одновременный прием следующих лекарственных средств: ингибиторов изофермента *CYP2D6* (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, цефекоксид, пропafenон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется посредством деятельности цитохрома 2D6 (ами триптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); перенесенное пациентом кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода во время настоящей госпитализации, а также сопутствующее онкологическое заболевание.

Группа исследуемых пациентов составила 60 больных с диагнозом «цирроз печени». Для установки диагноза были использованы клинические (сбор жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объема живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезенки по Курлову) и лабораторные методы исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня концентрации общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). С целью определения степени тяжести цирроза печени выбрана классификация заболевания по Чайлд – Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, МНО или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел). Для выявления варикозного расширения вен пищевода, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применялась эзофагогастродуоденоскопия. Для определения

степени тяжести синдрома портальной гипертензии проведено ультразвуковое измерение диаметра и скорости кровотока воротной вены.

Исследование состояло из двух этапов. До начала лечения всем 60 пациентам проведен полный физикальный осмотр с измерением частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления методом Короткова.

Для исследования полиморфизма гена *CYP2D6* применен метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-timePCR). Венозную кровь пациентов собирали в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*3* (*A2549del*, *rs4986774*), *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*), *CYP2D6*10* (*C100T*, *rs1065852*), *CYP2D6*41* (*G2988A*, *rs28371725*) и определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия, и TaqMan®SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, Applied Biosystems, США) методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Далее всем пациентам назначен пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в день. Второй этап исследования включал оценку эффективности терапии с помощью повторного измерения ЧСС, САД, ДАД. За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое снижение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*3* (*A2549del*, *rs4986774*), *CYP2D6*4* (*G1846A*, *rs3892097*), *CYP2D6*10* (*C100T*, *rs1065852*) и *CYP2D6*41* (*G2988A*, *rs28371725*) на гемодинамический эффект пропранолола в рамках научного поиска в качестве критерия ответа принималось снижение ЧСС и увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$ по сравнению с исходными показателями.

Для проведения статистической обработки данных применены современные методы с использованием актуальных вычислительных программ [21]. При сравнении количественных и качественных признаков проводилась оценка нормальности распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка с последующим использованием критерия Манна – Уитни. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров *A2549del*, *G1846A*, *C100T* и *G2988A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена унивариативная логистическая регрессионная модель.

Вычисления осуществлялись на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 «Домашняя» с использованием лицензионного программного продукта STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая группа пациентов из 60 человек составила 34 мужчины и 26 женщин. По возрастной характеристике преобладающее большинство представляли лица возрастом от 36 до 65 лет. Генез цирроза у них доминировал алкогольный – 36 человек, а также вирусный (в исходе гепатита С) и их комбинации – 14 пациентов. Кроме того, определялись случаи НАЖБП и поражение печени лекарственной и токсической этиологии. По тяжести состояния больных преимущественно представляли классы В и С по Чайлд – Пью: 38 и 46 пациентов соответственно.

К лабораторным характеристикам пациентов этой группы относятся биохимический синдром холестаза, который был выявлен у 77 пациентов, что составило 86,5% от общего количества, цитолиз – 90 человек, гипоальбуминемия – 65 больных (72,2%), а также коагулопатия – 17 (18,8%). Гепаторенальный синдром диагностирован у 3 пациентов. Среди осложнений цирроза печени у данной группы больных были диагностированы спленомегалия (73 пациента) с развитием синдрома гиперспленизма (60), анемия (59), преимущественно легкой и средней степени тяжести, варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности (54) и печеночная гастропатия (16). Кровотечение из ВРВП развилось у двоих пациентов. Отечно-асцитический синдром имел место у 77 больных, который выражался наличием отеков нижних конечностей у 56 (72,7%) из них, асцита у 66 пациентов (85,7%), а также гидроторакса у 3 больных (3,9%). Кроме того, у пациентов основной группы были выявлены желтуха, печеночная энцефалопатия различной степени тяжести и полинейропатия: 55 (61,1%), 66 (73,3%) и 8 соответственно (табл. 1).

Как показано в табл. 2, из всех 60 пациентов положительная гемодинамика наблюдалась у 41 человека. Среднее снижение ЧСС – 11,4 уд/мин ($p < 0,001$), САД и ДАД – 8,05 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 4,51 мм рт. ст. ($p = 0,037$) соответственно.

Проведено определение зависимости изменения показателя скорости кровотока воротной вены от пола пациентов, класса цирроза печени по Чайлд – Пью и его активности. В табл. 3 представлено сравнение распределения респондентов и пациентов, не ответивших на терапию, по различным клиническим факторам и генотипу, результаты сравнения которых не выявили статистической значимости, что говорит об отсутствии весомого влияния этих факторов на гемодинамический эффект пропранолола.

Всем 60 пациентам проведено фармакогенетическое тестирование с целью детекции полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41*. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено следующим образом: по полиморфно-

● **Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени

● **Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis

Клинические и лабораторные характеристики	Степень выраженности	Количество пациентов	Процентное соотношение
Спленомегалия	-	46	77%
Гиперспленизм	-	37	62%
Анемия	Легкая	18	30%
	Средняя	14	23%
	Тяжелая	6	10%
ВРВП	1	11	18%
	2	21	35%
	3	8	13%
Печеночная гастропатия	-	12	20%
Асцит	1	6	10%
	2	38	63%
	3	1	2%
Отеки нижних конечностей	-	40	67%
Гидроторакс	-	2	3%
Печеночная энцефалопатия	1	23	38%
	2	19	32%
	3	0	0%
Желтуха	-	35	58%
Синдром холестаза	-	50	83%
Синдром цитолиза	Минимальный	37	62%
	Умеренный	17	28%
	Выраженный	6	10%
Гипоальбуминемия	-	43	72%

● **Таблица 2.** Изменение средней линейной скорости кровотока воротной вены и показателей центральной гемодинамики на фоне терапии пропранололом больных циррозом печени

● **Table 2.** Changes in the LBRMS and indicators of central hemodynamics during propranolol therapy in patients with liver cirrhosis

	Отвечали на терапию (n = 41)		Не ответили на терапию (n = 19)	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
ЧСС (уд/мин)	88,3 ± 16,1	76,1 ± 8,0*	86,7 ± 15,1	75,7 ± 9,1
САД (мм рт. ст.)	122,1 ± 17,7	114,3 ± 10,9*	130,0 ± 16,5	115,0 ± 8,2
ДАД (мм рт. ст.)	76,1 ± 9,5	71,6 ± 8,2*	79,5 ± 12,6	73,4 ± 5,0

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия в сравнении с показателем до лечения.

* $p < 0,05$ и в сравнении с аналогичными показателем у пациентов, ответивших на терапию.

- **Таблица 3.** Сравнение распределения пациентов по различным клиническим факторам и генотипу
- **Table 3.** The distribution comparison of patients by different clinical factors and genotype

Характеристика		Ответили на терапию	Не ответили на терапию	Всего	χ^2	p
Генотип по <i>CYP2D6*4</i>	GG	32	15	47	0,006	0,937
	GA	9	4	13		
Пол	муж.	24	10	34	0,184	0,668
	жен.	17	9	26		
Класс по Чайлд – Пью	A	1	3	4	4,266	0,119
	B	18	9	27		
	C	22	7	29		
Активность цирроза	минимальная	32	13	45	0,642	0,423
	умеренная	9	6	15		

му маркеру *A2549del* генотип AA выявлен у 58 (99%) пациентов, *AdelA* – у 2 (1%). По полиморфному маркеру *G1846A* генотип GG выявили у 47 (78%) пациентов, GA – у 13 (22%), гомозигот AA в исследуемой выборке не наблюдалось. По полиморфному маркеру *C100T* генотип CC имелся у 45 (75%) пациентов, CT – у 15 (25%). По полиморфному маркеру *G2988A* генотип GG определялся у 40 (67%) пациентов, GA – у 10 (33%), AA – 0.

Для оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на показатели центральной гемодинамики у пациентов исследуемой группы построено три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на терапию пропранололом (снижение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления), а независимой переменной выступал генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6* (табл. 4).

Поэтапно за критерий ответа на терапию пропранололом принималось любое уменьшение ЧСС, а также регресс данного параметра центральной гемодинамики на $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$ соответственно. Результаты регрессионного анализа не выявили статистически значимого влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на снижение частоты сердечных сокращений.

Статистическую значимость продемонстрировала оценка зависимости гемодинамического эффекта пропранолола по снижению артериального давления от наличия полиморфного маркера *CYP2D6*4*. За критерий ответа мы принимали любое снижение САД и ДАД на фоне лечения β -АБ. Положительная динамика наблюдалась у 37 человек, большинство из них (31) составили пациенты с гомозиготным генотипом GG.

Носительство остальных исследуемых маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* не является прогностически значимым в качестве предиктора положительного

- **Таблица 4.** Оценка влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на показатели центральной гемодинамики на фоне приема пропранолола

- **Table 4.** Evaluation of polymorphic markers *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* and *CYP2D6*41* carriage effect on central hemodynamic parameters while taking propranolol

Генотип	Критерий ответа	Ст. ошибка	p
<i>CYP2D6*3</i>	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,300	0,458
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,354	0,247
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,334	0,538
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,352	0,264
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,360	0,170
<i>CYP2D6*4</i>	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,129	0,172
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,153	0,164
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,145	0,460
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,146	0,009
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,153	0,040
<i>CYP2D6*10</i>	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,125	0,860
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,148	0,550
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,139	0,750
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,139	0,009
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,150	0,184
<i>CYP2D6*41</i>	любое уменьшение ЧСС по сравнению с исходным	0,144	0,335
	уменьшение ЧСС на $\geq 10\%$	0,172	0,488
	уменьшение ЧСС на $\geq 20\%$	0,161	0,999
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,171	0,907
	любое уменьшение САД по сравнению с исходным	0,176	0,909

гемодинамического эффекта β -адреноблокатора пропранолола у больных циррозом печени, страдающих синдромом портальной гипертензии.

Таким образом, логистический регрессионный анализ показал, что только генотип *CYP2D6* (*1846G > A*) оказался независимым прогнозирующим фактором положительного гемодинамического ответа (по снижению систолического и диастолического артериального давления) на терапию пропранололом у больных циррозом печени ($p < 0,005$).

- **Рисунок.** Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами
- **Figure.** Algorithm for personalizing treatment of patients with liver cirrhosis with nonselective β-blockers



* Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 уд/мин

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6* *G/G1846* наблюдается более выраженное снижение систолического и диастолического артериального давления, а также значительное увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. В ранее проведенном исследовании Л. Минушкиной продемонстрирована ассоциация антигипертензивного эффекта β₁-адреноблокатора бетаксолола с полиморфизмом гена цитохрома 2D6. У носителей гомозиготного генотипа полиморфного маркера *Pro34Ser* гена *CYP2D6* уменьшение систолического и диастолического артериального давления при лечении бетаксололом было более выраженным по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа [22]. Однако стоит отметить, что в данном исследовании в отличие от нашего использован кардиоселективный β₁-АБ.

В другом научном исследовании F. Zhang также найдена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6* [23]. В исследовании участвовало тридцать пациентов, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. Всем больным производили измерение градиента печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Начальный и контрольный показатели градиента печеночного венозного давления в среднем составили $17,4 \pm 5,8$ и $13,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно ($t = 5,726$, $p < 0,001$). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на действие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на $6,6 \pm 3,6$ мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование по *CYP2D6*4* выявило: 20 гомозигот с *CC* и 10 гетерозигот с *CT*, 8 гомозигот с *GG* и 22 гетерозигот с *GC*. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола ($p = 0,033$). Исследование продемонстрировало, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции.

Стоит отметить, что в данном научном исследовании в отличие от нашего был использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола (градиент печеночного венозного давления). Однако в исследовании F. Zhang аналогично более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у пациентов с генотипом *CC* по сравнению с гетерозиготными носителями полиморфизма *CYP2D6* *C188T* с генотипом *CT* [23].

Полученные данные проведенной научной работы прямо пропорционально соотносятся с результатами выполненного ранее исследования [19] по оценке влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола по увеличению средней линейной скорости кровотока воротной вены у пациентов с циррозом печени. Таким образом, пациенты с гомозиготным генотипом *GG* по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* показали наиболее оптимальный ответ на терапию неселективным β-адреноблокатором пропранололом в дозе по 10 мг 3 раза в день, чем носители гетерозиготного генотипа, как по увеличению СЛСКВ, так и по снижению систолического и диастолического артериального давления.

Нами продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*3*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*41* на эффективность терапии пропранололом у больных циррозом печени.

Выводы

Таким образом, по результатам обоих проведенных исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на показатели центральной и портальной гемодинамики в качестве нового алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* ($1846G > A$) с учетом определения динамики систолического и диастолического артериального давления, а также средней линейной скорости кровотока воротной вены. Для этого необходимо проводить измерение АД и СЛСКВ с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения

β-адреноблокаторами и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать любое снижение артериального давления и увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$ по сравнению с исходным. Пациентам с гомозиготным генотипом GG следует начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа GA назначать дозу выше 30 мг/сут. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта по изменению САД, ДАД и СЛСКВ целесообразно продолжить назначение пропранолола в прежней дозе,

в противном случае – увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис.).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии.



Поступила / Received
Поступила после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of liver cirrhosis complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Andreu V., Perello A., Moitinho E., Escorsell A., García-Pagán J.-C., Bosch J., Rodés J. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol*. 2002;36(3):356–361. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00300-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00300-2).
- Tripaṭhi D., Hayes P.C. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int*. 2002;34(5):655–667. <https://doi.org/10.1111/liv.12360>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. *Лечение осложненной цирроза печени: Методические рекомендации для врачей*. М.: Литтерра; 2011. 64 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/91d817e5d-40c36eba8a675cf8ce2c3f21597631483.pdf>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosina E.A. *Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for physicians*. Moscow: Litterra; 2011. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/91d817e5d-40c36eba8a675cf8ce2c3f21597631483.pdf>.
- Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзиджава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И. и др. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. Воронеж; 2014. 45 с. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1f2/4_lechenie-krovotacheniy-iz-varikozno-rasshirenykh-ven-pishchevoda-i-zheludka.pdf.
- Anisimov A.Yu., Vertkin A.L., Devyatkov A.V., Dzidzava I.I., Zhigalova S.B., Zatevakhin I.I. et al. *Clinical guidelines for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach*. Voronezh; 2014. 45 p. (In Russ.) Available at: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1f2/4_lechenie-krovotacheniy-iz-varikozno-rasshirenykh-ven-pishchevoda-i-zheludka.pdf.
- Светова Э.В., Сапронова Н.Г., Кателницкий И.И. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(1):6–16. <https://doi.org/10.21882/2219-8075-2018-9-1-6-16>.
- Svetova E.V., Sapronova N.G., Katelnitsky I.I. Possibilities of helping patients with liver cirrhosis complicated by portal hypertension. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):6–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21882/2219-8075-2018-9-1-6-16>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- Гарбузенко Д.В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):503–509. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509>.
- Garbuzenko D.V. Principles of primary prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):503–509. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-503-509>.
- Laura V., Abiralde J.G., Raffa S. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol*. 2009;51(2):279–287. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.015>.
- D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;2:349–360. <https://doi.org/10.1517/eoph.5.2.349.26486>.
- Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2015;(1):4–11. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/147>.
- Abdrashitov R.Kh., Gildeeva G.N., Ramenskaya G.V., Smirnov V.V. Review of existing methods for assessing CYP2D6 activity using exogenous and endogenous markers. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2015;(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/147>.
- Wu X., Yuan L., Zuo J., Lv J., Guo T. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(1):57–63. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1573-x>.
- Yu A.M., Idle J.R., Herraiz T., Küpfer A., Gonzalez F.J. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics*. 2003;13(6):307–319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777961>.
- Turnes J., Hernandez-Guerra M., Abiralde J.G., Bellot P., Oliva R., García-Pagán J.C., Bosch J. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(1):34–41. <https://doi.org/10.1002/hep.21000>.
- Sheridan R.P., Korzekwa K.R., Torres R.A., Walker M.J. Empirical regioselectivity models for human cytochromes P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Med Chem*. 2007;14(50):3173–3184. <https://doi.org/10.1021/jm0613471>.
- Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;1(45):233–236. Режим доступа: https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_233-236.pdf.
- Shumkov V.A., Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A. Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-blockers in patients in the early post-infarction period. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):233–236. (In Russ.) Available at: https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_233-236.pdf.
- Власкина М.В., Рошечкин В.В., Шелехова Т.В., Богословская С.И., Лучинина Е.В., Леванов А.Н. Влияние носительства аллельного варианта с CYP2D6*4 на клиренс метопролола и развитие нежелательных лекарственных реакций при его длительном применении у больных со стенокардией напряжения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2008;(1):159а. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018163>.
- Vlaskina M.V., Roshchepkin V.V., Shelekhova T.V., Bogoslovskaya S.I., Luchinina E.V., Levanov A.N. Influence of carriage of the allelic variant с CYP2D6*4 on the clearance of metoprolol and the development of adverse drug reactions during its long-term use in patients with exertional angina. *Health Care Standardization Problems*. 2008;(1):159a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11018163>.
- Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Могутова И.С., Комаров Д.П. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. *Клиническая геронтология*. 2015;(11):66–70. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11836>.
- Pozdnyakov N.O., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Mogutova I.S., Komarov D.P. The value of an integrated approach using genetic polymorphism and evaluation of drug interactions during coronary heart disease. *Clinical Gerontology*. 2015;(11):66–70. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11836>.
- Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., Денисенко Н.П., Акмалова К.А., Созаева Ж.А. и др. Роль полиморфных маркеров гена CYP2D6 в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):200–208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201371>.
- Sychev D.A., Parusov A.I., Loranskaya I.D., Denisenko N.P., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A. et al. The role of polymorphic markers of the CYP2D6 gene

- in determining the optimal tactics for the treatment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201371>.
20. Митьков В.В. *Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов*. М.: Издательский дом Видар-М; 2000. 146 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_186507.
Mitkov V.V. *Doppler ultrasonography in the diagnosis of diseases of the liver, gall bladder, pancreas and their vessels*. Moscow: Vidar-M; 2000. 146 p. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_186507.
 21. Трухачева Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 384 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970425671.html>.
Trukhacheva N.V. *Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970425671.html>.
 22. Минушкина Л.О., Горшкова Е.С., Манхаева Б.Б., Савельева Е.Г., Кочкина М.С., Бровкин А.Н. и др. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных гипертонической болезнью и мерцательной аритмией. *Кремлевская медицина*. 2010;(2):20–25. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/430>.
Minushkina L.O., Gorshkova E.S., Mankhaeva B.B., Savelieva E.G., Kochkina M.S., Brovkin A.N. et al. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Kremlin Medicine Journal*. 2010;(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/430>.
 23. Zhang F., Duan X., Zhang M., Li Z., He Q., Wang Y. et al. Influence of CYP2D6 and β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(4): 829–833. <https://doi.org/10.1111/jgh.13198>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Написание текста – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Сбор и обработка материала – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С.

Редактирование – Парусов А.И., Сычев Д.А., Лоранская И.Д.

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Text development – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Collection and processing of material – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya, Kristina A. Akmalova, Zhannet A. Sozaeva,

Olga L. Turkina, Michael S. Zastrozhin

Editing – Andrei I. Parusov, Dmitry A. Sychev, Irina D. Loranskaya

Информация об авторах:

Парусов Андрей Игоревич, ассистент кафедры гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2379-0960>; andre_webster@mail.ru

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>; gastrormapo@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна, научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>; kriistinkaa@mail.ru

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Туркина Ольга Леонардовна, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница имени братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения города Москвы; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 7; natali10kovrov@mail.ru

Застрожин Михаил Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры наркологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; rudnmed@ya.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information about authors:

Andrei I. Parusov, Assistant of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2379-0960>; andre_webster@mail.ru

Irina D. Loranskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>; gastrormapo@yandex.ru

Kristina A. Akmalova, Senior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>; kriistinkaa@mail.ru

Zhannet A. Sozaeva, Junior Researcher, Department of Molecular Medicine, Research Institute for Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Olga L. Turkina, Doctor of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital named after the Bakhrushin brothers of the Moscow City Health Department; 7, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; natali10kovrov@mail.ru

Michael S. Zastrozhin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Narcology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; rudnmed@ya.ru

Dmitry A. Sychev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru