

Влияние полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом

Шумков В.А.*, Загородникова К.А., Болдуева С.А., Мурзина А.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить встречаемость аллельного варианта rs776746 гена CYP3A5 и его влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) при применении бисопролола у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование включали пациентов с ОКС, которым по клиническим показаниям был назначен бисопролол. Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. С целью оценки влияния бисопролола на ЧСС на 10-е сут госпитализации проводили суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), в ходе которого оценивали следующие параметры: минимальная, средняя, максимальная ЧСС и ЧСС при нагрузочной пробе (лестничная проба).

Результаты. В исследовании участвовали 97 пациентов (возраст $63,5 \pm 10,5$ года; 60 мужчин и 37 женщин). Частота искомых аллелей гена CYP3A5 составила: CYP3A5*3 – 93%, CYP3A5*1 – 7%. Выявили 84 (87%) носителя генотипа CYP3A5*3*3, 12 (12%) гетерозиготных носителей аллеля *1 (12%) и одного пациента (1%) с генотипом *1*1. С целью поиска различий в эффектах бисопролола в зависимости от генетически предопределенной активности CYP3A5, мы разделили общую группу пациентов на две подгруппы: подгруппа 1 (CYP3A5*3*3), представленная носителями генотипа, сопряженного с синтезом неактивной формы CYP3A5, и подгруппа 2 (CYP3A5*1*3 и CYP3A5*1*1), представленная носителями хотя бы одного аллеля, кодирующего синтез полностью функционального белка CYP3A5, сопряженного с повышенной скоростью метаболизма. Пациенты не различались по клиническим и демографическим характеристикам. К моменту выполнения СМ ЭКГ обе группы достигли сопоставимых значений ЧСС. У носителей как минимум одного аллеля CYP3A5*1 ($n=13$), ассоциированного с повышенной скоростью метаболизма, суточная доза бисопролола на 10-е сут госпитализации была значимо выше ($p<0,05$). Единственный носитель гомозиготного варианта CYP3A5*1*1 получал бисопролол в суточной дозе равной 10 мг. Принимая во внимание близкие к значимым различия в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов в группах с изучаемыми генетическими вариантами и известную элиминирующую роль почек для бисопролола, была построена линейная регрессионная модель с включением факторов, которые могли оказать влияние на величину дозы бисопролола: СКФ, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, пол, возраст, количество одновременно назначенных субстратов CYP3A5. Из перечисленных параметров только генотип CYP3A5 значимо предсказывал дозу бисопролола ($F=8,5$; $p<0,005$; $R^2=0,096$).

Заключение. В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что пациенты, имеющие разные генетические варианты CYP3A5, в частности, в отношении полиморфизма rs776746, могут отличаться в индивидуальных потребностях в дозе бисопролола.

Ключевые слова: бисопролол, CYP3A5, фармакогенетика, персонализированная терапия.

Для цитирования: Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А., Мурзина А.А. Влияние полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):433-438. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-06.

The effect of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene on heart rate when using bisoprolol in patients with acute coronary syndrome

Shumkov V.A.*, Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A., Murzina A.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Aim. The aim of this work was to study the occurrence of the rs776746 allelic variant of the CYP3A5 gene and its effect on heart rate (HR) when using bisoprolol in patients hospitalized with acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. The study included patients with ACS who were prescribed bisoprolol for clinical indications. All patients underwent molecular genetic testing. In order to evaluate the effectiveness of the therapy with bisoprolol, all patients underwent Holter electrocardiogram (ECG) monitoring on days 10, the following parameters were assessed: minimum, average, maximum heart rate and heart rate during an exercise test. The stress test was performed as a ladder test.

Results. The study involved 97 patients ($63,5 \pm 10,5$ years), including 60 men and 37 women. The frequency of occurrence of the desired alleles of the CYP3A5 gene was: CYP3A5*3 – 93%, and CYP3A5*1 – 7%, which corresponds to its prevalence in the European population. 84 carriers of the CYP3A5*3*3 genotype (87%), 12 heterozygous carriers of the *1 allele (12%) and one patient with the *1*1 genotype (1%) were identified. In order to search for differences in the effects of bisoprolol depending on the genetically predetermined activity of CYP3A5, we divided the general group of patients into two subgroups: subgroup 1 (CYP3A5*3*3), represented by carriers of the genotype associated with the synthesis of the inactive form of CYP3A5, and subgroup 2 (CYP3A5*1*3 and CYP3A5*1*1), represented by carriers of at least one allele encoding the synthesis of a fully functional protein CYP3A5, coupled with an increased metabolic rate. Patients did not differ in clinical and demographic characteristics. By the time of daily ECG monitoring, both groups reached comparable heart rate values. In carriers of at least one CYP3A5*1 allele ($n=13$), associated with an increased metabolic rate, the daily dose of bisoprolol on the 10th day of hospitalization was significantly higher ($p<0.05$). The only carrier of the homozygous CYP3A5 *1*1 variant receives bisoprolol at a daily dose of 10 mg. Taking into account the close to significant differences in glomerular filtration rate (GFR) in patients in the groups with the studied genetic variants, and the known eliminating role of the kidneys for bisoprolol, a linear regression model was built with the inclusion of factors that could affect the dose of bisoprolol: GFR, functional class of chronic heart failure, gender, age, number of simultaneously assigned CYP3A5 substrates. Of the parameters listed, only the CYP3A5 genotype significantly predicted the dose of bisoprolol ($F=8.5$; $p<0.005$; $R^2=0.096$).

Conclusion. In this study, it was demonstrated for the first time that patients with different genetic variants of CYP3A5, in particular with respect to the rs776746 polymorphism, may differ in individual requirements for the dose of bisoprolol.

Keywords: bisoprolol, CYP3A5, pharmacogenetics, personalized therapy

For citation: Shumkov V.A., Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A., Murzina A.A. The effect of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene on heart rate when using bisoprolol in patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):433-438. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vladimirshumkov@inbox.ru

Received/Поступила: 15.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

Введение

Бисопролол – липофильный бета-адрено-блокатор (БАБ), обладающий высокой селективностью в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Индекс β_1 -селективности для бисопролола равен 1:75, это одно из самых высоких значений среди всех БАБ [1]. Показана эффективность бисопролола в терапии больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2-4], а также его безопасность у пациентов с сахарным диабетом [5]. Сегодня бисопролол является одним из самых часто назначаемых БАБ в кардиологической практике [6]. Раннее начало терапии БАБ после острого инфаркта миокарда сопряжено со снижением риска нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти [7]. БАБ обладают широким интервалом дозирования, в клинической практике дозы подбирают на основании индивидуальной реакции пациента, которая характеризуется значительной вариабельностью [8]. Представляется актуальным проведение исследований, направленных на определение максимально эффективного индивидуального режима дозирования.

Бисопролол, как и другие БАБ, является препаратом с дозозависимым эффектом, а его концентрация в плазме крови в основном зависит от скорости элиминации, которая происходит преимущественно путем почечного выведения (50%). Бисопролол метаболизируется в печени под воздействием изоферментов цитохрома P450 – CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5, главным образом – CYP3A4/5, формируя неактивные метаболиты [9]. Цитохромы CYP3A4 и CYP3A5 обладают сходной субстратной специфичностью, в том числе по отношению к бисопрололу. Активность CYP3A5 характеризуется генетическим полиморфизмом [10], наиболее часто представлены аллели *1 и *3. Мутация CYP3A5*3 заключается в однонуклеотидной замене, приводящей к изменению сплайсинга мРНК и синтезу функционально неактивного белка. Исследований, посвященных изучению их роли в прогнозировании эффективности бисопролола, ранее не проводилось.

Целью настоящей работы являлось изучить встречаемость аллельного варианта rs776746 гена CYP3A5

и его влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) при применении бисопролола у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) с или без подъема ST.

Материал и методы

В проспективное исследование включали пациентов с диагнозом ОКС (ОКС с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST), поступающих на лечение в отделение кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда клиники им. Петра Великого, которым по клиническим показаниям назначался бисопролол. Критерии включения: ОКС с или без подъема сегмента ST, возраст пациентов 30-80 лет, подписанное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: показания к назначению антиаритмических препаратов, помимо БАБ, фибрилляция предсердий. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. Для этого отбирали 5 мл крови в пробирки с ЭДТА, хранили при -20°C. Выделение ДНК проводили комплектами производства НПФ «ДНК-технология» проба рапид генетика. Выявление аллеля T (CYP3A5*1) и аллеля C (CYP3A5*3) rs776746 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе ДТ-Лайт (НПФ «ДНК-технология», Россия).

С целью поиска различий в эффектах бисопролола в зависимости от генетически predetermined активности CYP3A5 мы разделили пациентов на две группы: группа 1 (CYP3A5*3*3), представленная носителями генотипа, сопряженного с синтезом неактивной формы CYP3A5, и группа 2 (CYP3A5*1*3 и CYP3A5*1*1), представленная носителями хотя бы одного аллеля, кодирующего синтез полностью функционального белка CYP3A5, сопряженного с повышенной скоростью метаболизма субстратов CYP3A4 и CYP3A5.

С целью оценки эффективности проводимой терапии бисопрололом всем пациентам на 10 сут проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) с помощью регистратора «КАРДИОТЕХНИКА-04» (Инкарт, Россия)

с последующей оценкой параметров: минимальная и максимальная ЧСС, средняя ЧСС за сутки и ЧСС при нагрузочной пробе. Тест с нагрузкой выполняли в виде лестничной пробы с оценкой жалоб больного, контролем ЧСС и уровня артериального давления. Применялись стандартные критерии прекращения пробы [11]. Обработку данных СМЭКГ проводили при помощи программного обеспечения KTResult 2 (Инкарт, Россия). Осуществляли анализ индивидуальных доз бисопролола, подобранных пациентам в клинике за время госпитализации на 10-е сут, а также оценивали ЧСС в покое по результатам контрольной ЭКГ перед выпиской из стационара.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics, GraphPad Prism 6. Использовался t-критерий Стьюдента для параметрических и тест Манна-Уитни для непараметрических наборов данных. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для показателей с нормальным распределением или в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%;75%) в остальных случаях. С целью анализа степени влияния различных факторов на дозу бисопролола была построена модель линейной регрессии с применением метода последовательного включения переменных.

Результаты

В исследовании участвовали 97 пациентов (возраст $63,5 \pm 10,5$ года), из них 60 мужчин (возраст $61,2 \pm 9,3$ года) и 37 женщин (возраст $70,9 \pm 8,2$ года). Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную базовую терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ, дезагреганты (препараты

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n=97)

Таблица 1. Клинические характеристики включенных в исследование пациентов (n=97)

Характеристика	Значение
Возраст, годы	$63,5 \pm 10,5$
ХСН (ФК NYHA), n (%)	
• I	32 (33,0)
• II	64 (66,0)
• III	1 (1,0)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (20,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	20 (20,6)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5,2)
Данные представлены в виде $M \pm SD$, если не указано иное	
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

Table 2. Drug therapy of examined patients (n=97)

Таблица 2. Лекарственная терапия обследованных пациентов (n=97)

Сопутствующая терапия	n (%)
Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, n (%)	37 (38,1)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	36 (37,1)
ПОАК, n (%)	10 (10,3)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	95 (97,9)
Блокаторы $P2Y_{12}$ -рецепторов, n (%)	90 (92,8)
Нитраты, n (%)	7 (7,2)
Диуретики, n (%)	12 (12,3)
АК (производные дигидропиридина), n (%)	10 (10,3)
иАПФ, n (%)	86 (88,6)
БРА, n (%)	7 (7,2)
Статины, n (%)	92 (94,8)
Антибиотики, n (%)	2 (2,0)
АК – антагонисты кальция, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты	

Table 3. CYP3A4/5 isoenzyme substrates taken by patients

Таблица 3. Субстраты изофермента CYP3A4/5, принимаемые пациентами

Группа лекарственных средств	n (%)
Субстраты CYP3A4/5*	97 (100)
• Статины	92 (94,8)
• АК	10 (10,3)
• Клопидогрел	72 (74,2)
АК – антагонисты кальция	

ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел или тикагрелор), статины; при необходимости к терапии добавлялись нитраты, диуретики и блокаторы медленных кальциевых каналов группы дигидропиридинов (табл. 2).

Учитывая широкую субстратную специфичность изофермента CYP3A4/5, мы проанализировали наличие субстратов/индукторов/ингибиторов этой формы цитохрома в составе сопутствующей терапии (табл. 3). Все пациенты, включенные в исследование, получали как минимум один субстрат CYP3A4/5; 67% пациентов получали одновременно два субстрата CYP3A4/5, а 6% пациентов – три субстрата. Лекарственных средств, влияющих на скорость метаболизма – ингибиторов и индукторов CYP3A4, CYP2D6, или CYP2C19 пациенты не получали.

Встречаемость искомым аллелей гена CYP3A5 составила: CYP3A5*3 – 93%, а CYP3A5*1 – 7%. Выявили 84 носителя генотипа CYP3A5*3*3 (87%), 12 гетерозиготных носителей аллеля *1 (12%) и одного пациента с генотипом CYP3A5*1*1 (1%). Таким образом, распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,5$).

Table 4. Comparative characteristics of patients of the studied groups
Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (CYP3A5*3*3; n=84)	Группа 2 (CYP3A5*1*3/CYP3A5*1*1; n=13)	p
Возраст, лет	64±10	58±11	0,080
Мужской пол, n (%)	50 (59,5)	10 (76,9)	0,100
ХСН (ФК NYHA), n (%)			
• I	28 (33,3)	4 (30,7)	0,500
• II	55 (65,5)	9 (69,2)	0,500
• III	1 (1,2)	0	–
• IV	0	0	–
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (21,4)	3 (23,0)	0,500
ИМ в анамнезе, n (%)	18 (21,4)	3 (23,0)	0,500
ОНМК, n (%)	4 (4,7)	1 (7,6)	0,500
Одновременное применение субстратов CYP3A4, n (%)			
• 1	19 (22,6)	6 (46,1)	0,100
• 2	57 (67,8)	6 (46,1)	
• 3	6 (7,1)	0	
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин	79 (62; 95)	93 (76; 111)	0,060
Лабораторные признаки нарушения функции печени, n (%)	2 (2,4)	0	
Максимальная частота сердечных сокращений при нагрузке, уд/мин	111 (107; 119)	115 (109; 120)	0,600
Выполненная работа, кг×м	633 (548; 716)	738 (625; 792)	0,100
Средняя частота сердечных сокращений в течение суток, уд/мин	69 (62; 74)	71 (59; 73)	0,900
Максимальная частота сердечных сокращений в течение суток, уд/мин	92 (88; 101)	93 (87; 98)	0,500

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное

ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Пациенты сравниваемых групп (группа 1 – носители генотипа CYP3A5*3*3, и группа 2 – CYP3A5*1*3, CYP3A5*1*1) не различались по клиническим и демографическим характеристикам. К моменту выполнения суточного мониторирования ЭКГ на 10-е сут госпитализации обе группы достигли сопоставимых значений ЧСС (табл. 4).

У носителей как минимум одного аллеля CYP3A5*1 (n=13), ассоциированного с повышенной скоростью метаболизма, суточная доза бисопролола на 10-е сут госпитализации была значимо выше (табл. 5). Единственный носитель гомозиготного варианта CYP3A5*1*1 получал бисопролол 10 мг/сут (0,12 мг/кг).

Принимая во внимание близкие к значимым различия в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов в группах с изучаемыми генетическими вариантами и известную элиминирующую роль почек в фармакокинетике бисопролола, была построена линейная регрессионная модель с включением факторов, которые могли оказать влияние на величину дозы бисопролола: СКФ, функциональный класс ХСН, пол, возраст, количество одновременно назначенных субстратов CYP3A5. Из перечисленных параметров только генотип CYP3A5 значимо предсказывал дозу бисопролола (F=8,5; p<0,005; R²=0,096).

Обсуждение

Встречаемость аллеля CYP3A5*1 в нашем исследовании составила 7%, что соответствует частоте, определенной разными исследователями в других популяциях, где она варьировала от 5% до 18% [12, 13]. Так, например, при обследовании канадцев европейского происхождения частота встречаемости аллеля CYP3A5*1 составила 7% [14]. По данным отечественного исследования, проведенного в Республике Башкортостан, встречаемость аллеля CYP3A5*1 составила 5,4% в популяции русских, 5,7% – в популяции татар и 8,5% – башкир [15]. Данные нашего исследования по встречаемости генотипов соотносятся с данными литературы для представителей как европеоидной расы в целом [16], так и для народонаселения России, в частности [15].

В исследованиях, посвященных изучению фармакокинетики бисопролола, было продемонстрировано, что он имеет двойной путь выведения и метаболизируется в печени с участием цитохромов P450 семейств 3A4 и 2D6. В тоже время информация о клинической роли генетических полиморфизмов при применении бисопролола крайне скудна. В частности, M. Taguchi и T. Nozawa в своих исследованиях показали, что концентрации бисопролола у пациентов с ХСН не зависят

Table 5. Daily dose of bisoprolol depending on allelic variants of the CYP3A5 gene

Таблица 5. Суточная доза бисопролола в зависимости от аллельных вариантов гена CYP3A5

Доза бисопролола	CYP3A5*3*3 (n=84)	CYP3A5*1*1/CYP3A5*3*1 (n=13)	p ^a
Суточная, мг/сут	5 (3;5)	5 (5;7)	<0,001
Суточная, мг/кг/сут	0,06 (0,03; 0,06)	0,07 (0,06; 0,11)	<0,001
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
^a тест Манна-Уитни			

от генетически предопределенной активности CYP2D6 и CYP2C19 [17,18]. Мы не обнаружили исследований, посвященных изучению роли активности CYP3A4 и имеющего сходную субстратную специфичность CYP3A5, для которого известен распространенный в европейской популяции полиморфизм rs776746. В множестве исследований показана клиническая значимость этого полиморфизма в фармакокинетике и эффективности терапии такролимусом, карбамазепином, апиксабаном и рядом других лекарственных средств [19,20].

В нашем исследовании мы наблюдали, что для достижения одинакового эффекта в виде равного среднего суточного значения ЧСС требовались разные дозы бисопролола. Регрессионный анализ показал, что ни количество применяемых субстратов CYP3A5, ни функциональный класс сердечной недостаточности, ни возраст, ни пол не являлись предикторами дозы бисопролола и не уменьшали предиктивной значимости генотипа CYP3A5. Поскольку известно, что бисопролол преимущественно выводится почками, можно было бы ожидать влияния СКФ на величину дозы бисопролола, однако построенная модель линейной регрессии отвергла эту гипотезу. Было обнаружено, что различия в дозах между пациентами с разными генотипами CYP3A5 были более значимыми при пересчете на вес пациентов. Это может свидетельствовать о влиянии массы тела пациентов на потребность в дозе бисопролола. Это предположение подтверждается данными опубликованными С. Trobes и соавт. [21].

К моменту проведения СМЭКГ (на 10-е сут госпитализации) значения ЧСС в группах 1 и 2 не различались [69 (62;74) против 69 (59;74) уд/мин], что может предполагать равную степень эффективности БАБ к этому моменту. Однако для достижения этого эффекта пациентам двух групп потребовались разные дозы бисопролола.

К ограничениям исследования можно отнести то, что в настоящем исследовании не определялись концентрации бисопролола, что может быть ограничением в интерпретации полученных данных. Также мы не оценивали степень изменения ЧСС в ходе госпитализации. Несмотря на то, что исходное значение ЧСС могло повлиять на выбранную дозу бисопролола, мы не оценивали динамику ЧСС у пациентов с разными генетическими вариантами, поскольку в условиях реальной клинической практики сложно применить стандартизированный подход ко времени и способу измерения исходного значения ЧСС. Вместо этого мы анализировали дозы, потребовавшиеся для приведения ЧСС к сопоставимым значениям у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, что позволило нам учесть постоянные индивидуальные факторы, и максимально избежать влияния фактора стрессовой активации симпатической нервной системы.

Заключение

В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что пациенты, имеющие разные генетические варианты CYP3A5, в частности полиморфизм rs776746, могут отличаться в индивидуальных потребностях в дозе бисопролола. Функция почек в нашем исследовании не оказывала значимого влияния. Для подтверждения результатов требуется проведение более масштабных исследований.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова.

Funding: The study was performed with the support of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

References / Литература

1. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(1):99-124 (In Russ.) [Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2005;4(1):99-124].
2. Bragina AE. Modern positions of beta-blockers in cardiology: from recommendations to real practice. Lechashchij Vrach. 2010; 7:50-54 (In Russ.) [Брагина А.Е. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике. Лечащий Врач. 2010;7(10):50-4].
3. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
4. Ferguson JD, Ormerod O, Lennox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. Int J Clin Pract. 2000;54(6):360-3.
5. Kukes VG, Ostroumova OD, Baturina AM, et al. b-blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: a contraindication or drugs of choice? Russian Medical Journal. 2002;(10):446-9 (In Russ.) [Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М., и др. б-блокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? Русский Медицинский Журнал. 2002;(10):446-9].
6. Leonova MV, Shtejnberg LL, Belousov YB, et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV: adherence of doctors. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;(1):59-66]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
7. Chen ZM, Pan HC, Chen YP. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(99497):1622-32. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
8. Yabluchanskij NI, Savchenko VN. Therapeutic Pharmacology. Har'kov: HNU im. N.V. Karamzina; 2011 (In Russ.) [Яблучанский Н.И., Савченко В.Н. Терапевтическая фармакология. Харьков.: ХНУ им. Н.В. Карамзина; 2011].
9. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. J Pharm Sci. 1998;87(3):289-94. DOI:10.1021/js970316d.
10. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet. 2001;27(4):383-91. DOI:10.1038/86882.
11. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. MEDpressinform; 2007 (In Russ) [Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. МЕДпрессинформ; 2007].
12. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. DOI:10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111.
13. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. Pharmacogenet Genomics. 2012;22(7):555-8. DOI:10.1097/FPC.0b013e328351d47f.
14. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. Drug Metab Dispos. 2005;33(7):884-7. DOI:10.1124/dmd.105.003822.
15. Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD, et al. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphism in Russian, Tatar and Bashkir populations. Genetika. 2015;51(1):109-19 (In Russ.) [Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д., и др. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. Генетика. 2015;51(1):109-19]. DOI:10.7868/S0016675815010087.
16. Emich-Widera E, Likus W, Kazek B, et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 Polymorphisms in Prognostication of Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents. Biomed Res Int. 2013;2013:526837. DOI:10.1155/2013/526837.
17. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46(5):713-20. DOI:10.1097/01.fjc.0000184117.76188.68.
18. Taguchi M, Nozawa T, Igawa A, et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. Biol Pharm Bull. 2005;28(5):876-81. DOI:10.1248/bpb.28.876.
19. Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. Pharmacogenet Genomics. 2017;27(9):329-36. DOI:10.1097/FPC.0000000000000294.
20. Min SI, Kim SY, Ahn SH, et al. CYP3A5*1 allele: impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. Transplantation. 2010;90(12):1394-400. DOI:10.1097/TP.0b013e328181fa93a4.
21. Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):813-22. DOI:10.1007/s00228-016-2041-1.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Шумков Владимир Андреевич [Vladimir A. Shumkov]

ORCID 0000-0001-9055-432X

Загородникова Ксения Александровна [Ksenia A. Zagorodnikova]

ORCID 0000-0002-5251-5319

Болдуева Светлана Афанасьевна [Svetlana A. Boldueva]

ORCID 0000-0002-1898-084X

Мурзина Алла Александровна [Alla A. Murzina]

ORCID 0000-0002-3950-6469