Использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики

Анна Игоревна Ахметова^{1*}, Елена Борисовна Клейменова^{1,2}, Дмитрий Алексеевич Сычев³, Олеся Валентиновна Паршина¹, Любовь Петровна Яшина^{1,2}

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России. Россия, 117593, Москва, Севастопольский пр., 66

² Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Российская академия наук
Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44 корп. 2

³ Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель. Изучить использование фармакогенетического тестирования (ФГТ) по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме (ОКС) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В исследование были включены 103 пациента с ОКС, не имеющих показаний к длительной антикоагулянтной терапии, которым проводилось ФГТ по *CYP2C19* для персонализации антиагрегантной терапии.

Результаты. В результате генотипирования по *CYP2C19* выявлено носительство аллельных вариантов GG, GA, AA. По данным ФГТ по *CYP2C19**2 генотип GG был определен у 76 (73,8%) пациентов, генотип GA – у 23 (22,3%) пациентов, и генотип AA – у 4 (3,9%) пациентов. Исходно при госпитализации клопидогрел был назначен 86 (83,5%) пациентам, тикагрелор – 17 (16,5%) пациентам. Пациентам с генотипами GA и AA клопидогрел назначался достоверно реже, чем пациентам с генотипом GG. После выявления генотипов GA и AA пациентам была выполнена коррекция терапии: клопидогрел был заменен на тикагрелор, или была назначена двойная доза клопидогрела. После коррекции терапии у пациентов с генотипом GA и AA доля получавших тикагрелор возросла с 25,9% до 55,5% (относительный риск (ОР)=0,172; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,075-0,396; $p<0,001$). У 40,7% пациентов с замедленным метаболизмом клопидогрела продолжена терапия данным препаратом в увеличенной поддерживающей дозировке, что ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

Заключение. Результаты ФГТ (выявление носительства аллельного варианта *CYP2C19**2) у пациентов с ОКС являлись значимым предиктором коррекции антиагрегантной терапии. Коррекция включала замену клопидогрела на тикагрелор или увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут, что не оказало влияния на значимые клинические исходы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фармакогенетика, *CYP2C19*, клопидогрел, тикагрелор, клинические руководства.

Для цитирования: Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Паршина О.В., Яшина Л.П. Использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):771-775. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-771-775

CYP2C19 Pharmacogenetic Testing for Personalization of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in Routine Clinical Practice

Anna I. Akhmetova^{1*}, Elena B. Kleimenova^{1,2}, Dmitry A. Sychev³, Olesya V. Parshina¹, Lyubov' P. Yashina^{1,2}

¹ Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia. Sevastopolsky prosp. 66, Moscow, 117593 Russia

² Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
Vavilova ul. 44/2, Moscow, 119333 Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

Aim. To study the use of *CYP2C19* pharmacogenetic testing (PhGT) for personalization of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) in routine practice.

Material and methods. The study included 103 patients with ACS without indications for long-term anticoagulant therapy, which underwent *CYP2C19* PhGT aimed at antiplatelet therapy personalization.

Results. According to *CYP2C19* genotyping the GG, GA, AA allelic variants were detected. *CYP2C19**2 PhGT revealed that genotypes GG, GA and AA were carried by 76 (73.8%), 23 (22.3%) and 4 (3.9%) patients, respectively. Initially 86 (83.5%) patients received clopidogrel, 17 (16.5%) – ticagrelor. After therapy correction based on genotype GA and AA, the proportion of ticagrelor receiving patients increased from 25.9% to 55.5% (relative risk=0.172; 95% confidence interval 0.075-0.396; $p<0.001$). In 40.7% of patients who were poor clopidogrel metabolizers increased clopidogrel doses during maintaining therapy can be associated with the increased risk of bleeding.

Conclusion. PhGT results (detection of carriage of the *CYP2C19**2 allele variant) was a significant predictor of antiplatelet therapy correction in ACS patients. Therapy personalization included the replacement of clopidogrel with ticagrelor or an increase in the clopidogrel maintenance dose to 150 mg per day, which did not affect significant clinical outcomes.

Keywords: acute coronary syndrome, pharmacogenetics, *CYP2C19*, clopidogrel, ticagrelor, clinical guidelines.

For citation: Akhmetova A.I., Kleimenova E.B., Sychev D.A., Parshina O.V., Yashina L.P. *CYP2C19* Pharmacogenetic Testing for Personalization of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):771-775. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-771-775

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 30.10.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
novakova_anna@mail.ru.

Назначение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в качестве двойной антитромбоцитарной терапии является стандартом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1, 2]. Антиагрегантное действие клопидогрела в организме человека зависит от процесса биотрансформации его неактивной формы в активную под действием фермента, кодируемого геном CYP2C19 [3], что обуславливает вариабельность его антиагрегантного действия [4]. Исследования показали более высокие темпы развития тромбоза сосудистого стента и инфаркта миокарда при носительстве аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, соответствующих ослабленному метаболизму клопидогрела [5, 6]. В российской популяции у пациентов с ишемической болезнью сердца частота аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 достигает 30% [7]. Антиагрегантный эффект прасугрела и тикагрелора не зависит от генотипа CYP2C19 [8]. С 2011 г. в клинические рекомендации по ОКС включены рекомендации по генотипированию CYP2C19 «для определения предрасположенности к высокому риску развития негативных клинических и исходов» (IIb B) [9]. В отечественных клинических рекомендациях 2015 г. говорится о том, что фармакогенетическое генетическое тестирование (ФГТ) «может быть рассмотрено в индивидуальном порядке у пациентов, получающих клопидогрел» [10]. С 2016 г. в зарубежных клинических рекомендациях проведение ФГТ уже не рекомендуется (III), т.к. нет доказательств, что проведение ФГТ улучшает исход заболевания [11]. Согласно клиническим рекомендациям назначение тикагрелора предпочтительнее назначения клопидогрела [11-13], а клопидогрел рекомендован только в случаях, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны (I B) [13]. По данным регистра РЕКОРД-3 71% пациентов с ОКС в России получают клопидогрел в стационаре, и 69% клопидогрел рекомендован при выписке, а тикагрелор только в 14% и 11%, соответственно [14]. Учитывая высокую распространенность назначения клопидогрела при ОКС в российской популяции и высокий риск развития тромботических осложнений при генетически обусловленной резистентности к данному препарату, можно выделить группы пациентов, которым оправдано проведение ФГТ:

- чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на незащищенном стволе левой коронарной артерии [10], повторные ЧКВ [15];
- бифуркационный стеноз ствола левой коронарной артерии или стеноз единственной проходимой коронарной артерии [10];
- тромбоз стента в анамнезе [10, 15];
- высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне регулярного приема клопидогрела [10];

- клинические факторы высокого риска (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) [15].

Цель исследования: изучить использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Группа исследования. Исследование проводилось на базе Многопрофильного медицинского центра Банка России с 2012 по 2014 гг. Из 217 пациентов, госпитализированных с ОКС, в исследование были включены 103 пациента.

Критерии включения: наличие одного из показаний к ФГТ (ЧКВ на незащищенном стволе левой коронарной артерии, повторные ЧКВ, бифуркационный стеноз ствола левой коронарной артерии или стеноз единственной проходимой коронарной артерии; тромбоз стента в анамнезе, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность); добровольное согласие на проведение генетического исследования.

Критерии исключения: наличие показаний к длительной антикоагулянтной терапии. Средний возраст пациентов составил 68,4±10,1 лет. ЧКВ было выполнено 73 (70,9%) пациентам, 19 (18,4%) пациентам ЧКВ не было выполнено в связи с высоким интраоперационным риском (известное ранее тяжелое поражение коронарного русла), 11 (10,7%) пациентов отказались от ЧКВ.

Генотипирование. Для исследования проводили забор венозной крови в первые сут госпитализации. Для выделения ДНК использовали набор Blood DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Полиморфизм в гене цитохрома CYP2C19 исследовали с помощью метода полимеразной цепной реакции, используя диагностический набор CYP2C19-SNP-экспресс (НПФ «Литех», Россия) на приборе LightCycler 480 (Roche, Швейцария). Выявление носительства аллельного варианта CYP2C19*2 расценивалось следующим образом: 1) GG – дикий тип, метаболизм достаточный, трансформация клопидогрела не изменена; 2) GA – полиморфный генотип, метаболизм промежуточный, замедление трансформации клопидогрела; 3) AA – полиморфный генотип, метаболизм ослабленный, значительное снижение трансформации клопидогрела [16].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Категориальные и номинальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона; на основании анализа четырехпольных таблиц рассчитывался ОР, для расчета ДИ применялся метод Уилсона. Для оценки различий количественных пере-

Table 1. Correspondence of distribution of CYP2C19*2 genotypes rates to the Hardy-Weinberg law

Таблица 1. Соответствие распределения частот генотипов по CYP2C19*2 закону Харди-Вайнберга

Генотип	Частота генотипа реальная	Частота генотипа расчетная	p
GG	76 (73,8%)	74 (74,7%)	0,883
GA	23 (22,3%)	26 (25,2%)	0,625
AA	4 (3,9%)	3 (2,9%)	0,692

менных применяли критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным ФГТ по CYP2C19*2 генотип GG был определен у 76 (73,8%) пациентов, генотип GA – у 23 (22,3%) пациентов и генотип AA – у 4 (3,9%) пациентов. Из 206 проанализированных аллелей распространенность аллеля G составила 175 (85%), распространенность аллеля A – 31 (15%). При сравнении расчетных (ожидаемых) частот с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено (табл. 1). Следовательно, можно говорить о том, что результаты ФГТ подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

Исходно при госпитализации клопидогрел был назначен 86 (83,5%) пациентам в дозе 75 мг/сут, тикагрелор – 17 (16,5%) пациентам в дозе 90 мг 2 р/сут. Коррекция антиагрегантной терапии после генетического тестирования представлен в табл. 2.

В результате коррекции терапии доля пациентов с генотипами GA и AA, получавших тикагрелор, возросла с 25,9% до 55,5%. Таким образом, определение генотипа по CYP2C19*2 явилось значимым предиктором изменения антиагрегантной терапии [OR=0,172; 95% ДИ 0,075-0,396; $p < 0,001$] (рис. 1). При выписке результаты назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов были схожи с таковыми в стационаре (табл. 3). Тикагрелор значимо чаще назначался пациентам при выявлении генотипов GA и AA, носительство которых может быть ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу, по сравнению с пациентами, имеющими неизмененный уровень метаболизма клопидогрела (генотип GG). Из 11 пациентов, которым был назначен клопидогрел при выписке, 6 пациентам рекомендована в дальнейшем замена данного препарата на тикагрелор при условии доступности в продаже.

Клиническими рекомендациями допускается назначение клопидогрела в дозе 150 мг/сут, если невозможно перейти на тикагрелор или прасугрел (IIa B) [13, 17]. У пациентов, получающих клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/сут ингибирование агрегации тромбоцитов хуже ($p < 0,05$), а частота развития

Table 2. Tactics of P2Y₁₂ receptor inhibitors prescribing in a hospital, depending on the results of genetic test for CYP2C19*2

Таблица 2. Тактика назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в стационаре в зависимости от результатов генетического анализа по CYP2C19*2

Антиагрегантная терапия (дозы)	Генотип по CYP2C19*2		p
	GG (n=76)	GA+AA (n=27)	
Клопидогрел (75 мг/сут), n (%)	65 (85,5)	0	<0,001
Тикагрелор (90 мг 2 р/сут), n (%)	10 (13,2)	7 (25,9)	0,127
Замена клопидогрела на тикагрелор, n (%)	0	8 (29,6)	<0,001
Клопидогрел (150 мг/сут), n (%)	0	11 (40,7)	<0,001
Отмена ингибиторов P2Y ₁₂ рецепторов в связи с высоким риском кровотечения, n (%)	1 (1,3)	1 (3,7)	0,436

Table 3. Prescription of P2Y₁₂ receptor inhibitors upon discharge depending on the CYP2C19*2 genotype

Таблица 3. Назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов при выписке в зависимости от генотипа по CYP2C19*2

Антиагрегантная терапия	Генотип по CYP2C19*2		p
	GG (n=76)	GA+AA (n=27)	
Клопидогрел (75 мг/сут), n (%)	65 (85,5)	0	<0,001
Клопидогрел (150 мг/сут), n (%)	0	11 (40,7)	<0,001
Тикагрелор (90 мг 2 р/сут), n (%)	7 (9,2)	15 (55,5)	<0,001
Ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов не назначены в связи с высоким риском кровотечения, n (%)	4 (5,3)	1 (3,8)	0,418

Figure 1. Prescriptions of P2Y₁₂ receptor inhibitors for inpatients with GA and AA genotypes

Рисунок 1. Назначения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов в стационаре пациентам с генотипами GA и AA

MACCE (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) значительно выше ($p=0,002$) по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел в дозе 150 мг/сут в течение 1 мес и далее 75 мг/сут или тикагрелор по 90 мг 2 р/д [18]. Однако двойная доза клопидогрела по сравнению со стандартной увеличивает риск крупных кровотечений [18,19].

Среди пациентов с генотипами GA и AA: 3 случая летального исхода (из них 1 – вследствие развития острой сердечной недостаточности на фоне фибрилляции желудочков и 2 случая – в результате тромбоэмболии легочной артерии); 1 случай рецидива инфаркта миокарда в послеоперационном периоде; 1 случай развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта на фоне приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут и клопидогрела 150 мг/сут. Достоверных различий получено не было в связи с малым числом событий.

Заклучение

Таким образом, результаты фармакогенетического тестирования (выявление носительства аллельного варианта CYP2C19*2) у пациентов с ОКС являлись значимым предиктором коррекции антиагрегантной терапии. Коррекция включала замену клопидогрела на тикагрелор, или увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут, что не оказало влияния на значимые клинические исходы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках сметы Многопрофильного медицинского центра Банка России.

Acknowledgement. The study was performed with the financial support of the Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia.

References / Литература

1. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
3. Ellis K.J., Stouffer G.A., McLeod H.L., Lee C.R. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. Pharmacogenomics. 2009;10(11):1799-817. doi: 10.2217/pgs.09.143.
4. Goluhova E.Z., Rjabina M.N. Modern aspects of antiplatelet therapy. Kreativnaja Kardiologija. 2013;1:46-58. (In Russ.) [Голухова Е.З., Рябина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. Креативная Кардиология. 2013;1:46-58].
5. Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA. 2010;304(16):1821-30. doi: 10.1001/jama.2010.1543.
6. Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2011;306(24):2704-14. doi: 10.1001/jama.2011.1880.
7. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkishenko V.N. et al. The frequency of polymorphic markers CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 among the Russian population and comparison of the prevalence of CYP2C19*2 in patients with coronary heart disease receiving clopidogrel therapy and healthy volunteers. Biomedicina. 2013;1:117-28. (In Russ.) [Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. Биомедицина. 2013;1:117-28].
8. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. Circulation. 2010;121(1):171-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853069.
9. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
10. Ruda M.Ja., Averkova O.V., Panchenko E.P. et al. Society for Emergency Cardiology. Diagnosis and treatment of patients without ST-segment acute coronary syndrome. Neotlozhnaja Kardiologija. 2016;2:26-62. (In Russ.) [Руда М.Я., Аверкова О.В., Панченко Е.П. и др. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная Кардиология. 2016;2:26-62].
11. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
12. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:e344-e426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.
13. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014;35:2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
14. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. On Behalf Of Record-Participants. "Record-3" Russian Register of acute coronary syndrome. Characteristics of patients and treatment up to hospital discharge. Kardiologija. 2016;4:16-24. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;4:16-24]. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
15. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(2):328-32. doi: 10.1038/clpt.2011.132.
16. Instructions for the use of a medicinal product for medical use Plavix. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=. Checked November 06, 2017. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=. Проверено 06.11.2017].
17. Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2012;60:645-81. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.004.
18. Chen S., Zhang Y., Wang L. et al. Effects of Dual-Dose Clopidogrel, Clopidogrel Combined with Tongxinluo Capsule, and Ticagrelor on Patients with Coronary Heart Disease and CYP2C19*2 Gene Mutation After Percutaneous Coronary Interventions (PCI). Med Sci Monit. 2017;23:3824-30. doi: 10.12659/MSM.903054.
19. Mehta S.R., Tangay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.

About the Authors:

Anna I. Akhmetova – MD, Internist, Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia

Elena B. Kleimenova – MD, PhD, Head of Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Vice-Rector for Development and Innovation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Olesya V. Parshina – Biologist, Department of Laboratory Research Methods, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia

Lyubov' P. Yashina – PhD (Biology), Chief Expert, Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; Head of Laboratory of Informatization of Medical Technological Processes, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Ахметова Анна Игоревна – врач-терапевт отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Клейменова Елена Борисовна – д.м.н., зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зам. директора по научно-клинической работе, Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям, РМАНПО

Паршина Олеся Валентиновна – биолог отделения лабораторных методов исследования, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Яшина Любовь Петровна – к.б.н., консультант отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зав. лабораторией информатизации медицинских технологических процессов, Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», РАН