

Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность?

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Благодаря стремительно развивающимся достижениям в изучении генома человека, когда молекулярная биология и генетика стали частью современной медицины, раннее выявление факторов риска и подбор индивидуального лечения становятся реальностью. Наиболее широкое распространение получили генетические исследования в аритмологии. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти. Однако наибольший интерес для практического врача вызывает выявление мутаций, приводящих к развитию фибрилляции предсердий. Новые методы исследования дают возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины этой аритмии. Изучение молекулярно-генетических механизмов фибрилляции предсердий в основном проводится в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению семейных случаев фибрилляции предсердий, и изучение полиморфизма различных генов, предрасполагающих к возникновению аритмии в общей популяции. Скрининг полиморфизма генов позволяет не только идентифицировать факторы риска возникновения фибрилляции предсердий, но и прогнозировать эволюцию ее течения от пароксизмальной к хронической форме. Появление генетических исследований позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Можно полагать, что использование в клинической практике генетических методов обследования позволит без ошибок подбирать антиаритмические лекарственные препараты для каждого пациента. В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства, в литературе обсуждаются возможности мониторинга антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Медицина с самого начала стремилась к персонализации, однако еще недавно это было в большей степени мифом. Открытие генома человека дает возможность подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного, что уже сегодня является реальностью.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):90-94. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94

Personalized Medicine in the Treatment of Atrial Fibrillation: Myth or Reality?

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Due to the spectacular progress made in human genomic studies, molecular biology and genetics have become an essential part of modern medicine making it possible to early detect the risk factors and select the personalized treatment. The genetic studies have been widely used in the diagnosis and treatment of arrhythmias. Significant advances in the study of electrophysiological and genetic mechanisms of life-threatening arrhythmias have been achieved through studies of familial conditions with high risk of sudden cardiac death. However, the area of special interest for a practitioner is the identification of mutations associated with atrial fibrillation (AF). The novel methods enable us to study histological, structural, cellular and molecular causes of this arrhythmia. The two main directions of molecular genetic studies of AF are the identification of genetic mutations causing familial atrial fibrillation and the study of different genes polymorphism predisposing to arrhythmia in general population. Gene polymorphism screening helps both identify AF risk factors and predict its evolution from paroxysmal to chronic type. Emerging genetic studies provided explanation for the variable efficacy of antiarrhythmic drugs. It can be assumed that the clinical use of genetic methods will allow accurate and personalized selection of antiarrhythmics. Currently, therapeutic drug monitoring is widely recommended for a number of medications including cytostatics, aminoglycosides, anticonvulsants, and, by some researchers, antiarrhythmic and anticoagulant drugs. Medicine from the very beginning was intended to be personalized, but until recently it was a little more than a myth. The discovery of the human genome makes it possible to choose the most effective treatment with minimal adverse drug reactions for a particular patient.

Keywords: personalized medicine, atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Personalized Medicine in the Treatment of Atrial Fibrillation: Myth or Reality? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):90-94. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94

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

Введение

В последние годы ученые многих стран активно обсуждают концепцию персонализированной медицины, которая способна существенно повысить каче-

ство диагностики и лечения самых разнообразных заболеваний. Благодаря стремительно развивающимся достижениям в изучении генома человека, когда молекулярная биология и генетика стали частью современной медицины, раннее выявление факторов риска и подбор индивидуального лечения становятся реальностью.

Received / Поступила: 29.11.2018

Accepted / Принята в печать: 03.12.2018

Роль наследственности и влияния генетических факторов в развитии заболеваний была известна давно. Блестящие врачи прошлого с давних времен понимали необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. Еще Гиппократ говорил, что нужно «давать разные лекарства разным пациентам; то, что хорошо для одного, может не быть полезным для другого». Главный принцип великого русского терапевта М. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» можно считать основной идеей персонализированной медицины [1, 2].

В 90-х годах XX века американский специалист в области функциональной диагностики Лео Голланд ввел новый термин в медицине: «Пациент-ориентированная диагностика и лечение» [3]. Л. Голланд предложил составлять многофакторную базу данных на каждого пациента с учетом его биологических и социальных особенностей, которая позволяет выбрать оптимальную тактику лечения. Годом рождения персонализированной медицины можно назвать 1998 г., когда сам термин «personalized medicine» впервые появился в названии монографии американского исследователя К. Джейна [4].

Концепция персонализированной медицины

Концепция персонализированной медицины включают в себя следующие направления:

1. Предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [5].
2. Переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе, биомаркеров различной молекулярной природы [6].
3. Выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов и мониторинг проводимого лечения посредством биомаркеров – тераностика [7].
4. Фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [8].

Наиболее широкое распространение получили генетические исследования в аритмологии. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти. Они позволили получить уникальную информацию о клеточных и молекулярно-генетических основах реполяризации миокарда, установить

клинико-электрофизиологические маркеры риска жизнеугрожающих аритмий, изучить роль средовых факторов, половых и возрастных различий в реализации генетически детерминированной электрической нестабильности миокарда, и на этой основе разработать принципы ранней диагностики и профилактики внезапной сердечной смерти. В настоящее время изучены молекулярно-генетические механизмы формирования таких заболеваний, как катехоламинергическая желудочковая тахикардия, различные варианты синдрома удлиненного интервала QT, синдром Бругада [9-11].

Однако наибольший интерес для практического врача вызывает выявление мутаций, приводящих к развитию фибрилляции предсердий (ФП). На сегодняшний день можно с уверенностью говорить, что ФП является одним из триггеров сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [12].

Молекулярно-генетические механизмы фибрилляции предсердий

Появление новых методов исследования дает возможность изучать тканевые, структурные, клеточные и молекулярные причины этой аритмии. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению семейных случаев ФП, и изучение полиморфизма различных генов, предрасполагающих к возникновению аритмии в общей популяции [13]. Скрининг полиморфизма генов позволяет не только идентифицировать факторы риска возникновения ФП, но и прогнозировать эволюцию ее течения от пароксизмальной формы к хронической.

В 2014 г. J. Heijman и соавт. описали модель возникновения и прогрессирования данного нарушения сердечного ритма [14]. По мнению авторов, существует три основных механизма появления и прогрессирования ФП: генетическая предрасположенность, аритмогенная («ФП-индуцированная») кардиомиопатия и структурное ремоделирование миокарда при различной патологии сердца. Эволюция течения ФП и ее форма зависит от превалирования одного механизма над другим. Так, например, наличие генетической предрасположенности можно считать основной причиной идиопатической ФП в молодом возрасте, прогрессирование аритмии у этих пациентов взаимосвязано с выраженностью аритмогенной кардиомиопатии и появлением сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием данной аритмии. ФП может наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофической кардиомиопатии.

Изучение семейных случаев ФП выявило ряд мутаций в генах калиевых каналов *KCNQ1* и *KCNH2*. Изменение потока ионов калия, возникающее у пациентов с данными мутациями, приводит к увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и повышению возбудимости предсердной ткани.

Y.H. Chen и соавт. при исследовании семейных случаев ФП доказали, что изменение строения α -субъединицы белка калиевого канала *I_K* способствует уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, что и обуславливает развитие ФП. По мнению авторов, причиной изменения токов иона калия через мембрану кардиомиоцитов у больных с ФП является мутация S140G гена *KCNQ1*, локализованного в 11 хромосоме (11p15-5) [15].

В исследовании T.M. Olson и соавт. была доказана роль мутации гена натриевых каналов *KCNA5* в развитии ФП. Обследуя более 500 пациентов, авторы пришли к заключению, что мутация данного гена приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий и значительно увеличивает риск развития аритмии [16].

Идиопатическая форма ФП встречается относительно редко. Гораздо чаще ФП возникает у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца или при синдроме ХСН. Сегодня с уверенностью можно говорить, что риск развития ФП у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы увеличивается при определенном сочетании полиморфизма генов. Наряду с мутациями ионных каналов к появлению ФП предрасполагают изменения в белках межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов, а также мутации, приводящие к изменению выработки предсердного натрийуретического пептида [17-22].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие ФП. F. Sencini и соавт. проводили генетическое обследование 510 пациентов с персистирующей формой ФП и 520 больных без нарушений сердечного ритма. Исследователи обнаружили значительный полиморфизм гена ренин-ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D) у больных с аритмией [23].

Генетический полиморфизм I типа рецепторов ангиотензина-II у больных с ФП и заболеваниями сер-

дечно-сосудистой системы был обнаружен в исследовании C.T. Tsai и соавт. [24]. Исследователи отметили значительно большую частоту аллелей *M235*, *G-6A* и *G-217* этого гена у больных с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

В работе F. Burzotta и соавт. продемонстрирована роль полиморфизма гена интерлейкина-6 (*174G/C*) в развитии послеоперационной ФП. У гомозигот по дикому аллелю, преобладающих в группе пациентов с аритмией, титр интерлейкина и фибриногена в крови был повышен [25].

Высказывается мнение о том, что в развитии нарушений ритма имеет значение изменение функциональных свойств проводящей системы миокарда. В качестве одного из ключевых молекулярных субстратов межклеточного проведения импульсов рассматриваются белки коннексины, обеспечивающие прямую связь между клетками. Наибольшую роль отводят коннексину-40, который обеспечивает высокую скорость проведения импульса по кардиомиоцитам предсердий. J. Christiansen и соавт. установили, что мутация в гене *1q21.1*, приводящая к снижению коннексина-40, способствует развитию аномалий дуги аорты и увеличивает вероятность развития ФП [26].

Одна из наиболее важных целей персонализированной медицины состоит в том, чтобы «найти подходящий лекарственный препарат для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения пациента в соответствии с его индивидуальными данными» [27]. Необходимость этого обусловлена тем, что традиционные, создаваемые для лечения конкретного заболевания лекарственные препараты, оказываются неэффективными для 30-60% пациентов наряду с высокой частотой возникновения побочных эффектов. Появление генетических исследований позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Можно полагать, что использование в клинической практике генетических методов обследования позволит безошибочно подбирать антиаритмические лекарственные препараты для каждого пациента [28-31]. Такой подбор лечения называют «терапевтический мониторинг».

Понятие о терапевтическом лекарственном мониторинге для выбора правильной индивидуальной дозировки лекарства и снижения риска его побочных эффектов возникло на основании наблюдений о разном ответе пациентов на одно и то же лечение [32]. В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства, в литературе обсуждаются возможности мониторинга антиаритмической и антикоагулянтной терапии [33]. Основными показаниями для разработки метода

терапевтического лекарственного мониторинга является наличие данных о связи концентрации лекарственного средства в плазме крови и фармакологического эффекта, а также узкое терапевтическое «окно» препарата, т.е. небольшой интервал между минимальной эффективной и минимальной токсической дозой и концентрацией лекарства в плазме [34].

В исследовании В. Parvez и соавт. [35] было показано, что эффективность удержания синусового ритма зависит от генетических особенностей пациентов. При обследовании более 500 больных ФП различной этиологии авторы показали, что полиморфизм гена *4q25* (*rs2200733* и *rs10033464*) определяет эффективность длительного приема антиаритмических препаратов. Так, носители аллеля *rs10033464* имели статистически значимо более высокую эффективность удержания синусового ритма, чем носители аллеля *rs2200733*. Эффективность назначения антиаритмических препаратов I и III классов также имела генетические предпосылки. У пациентов, имеющих дикий аллель *rs10033464*, применение антиаритмических препаратов III класса было более эффективным ($p=0,02$), чем препаратов I класса.

Безопасность антиаритмической терапии

Одним из наиболее важных аспектов в лечении больных с ФП является безопасность антиаритмической терапии. К возможным причинам возникновения проаритмогенных эффектов при приеме нагрузочной дозы препарата относят выявление генетически детерминированной каналопатии [28-30]. Бессимптомные носители мутантных генов, кодирующих натриевые или калиевые каналы, могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим реполяризацию.

Второй причиной появления побочных эффектов антиаритмической терапии является нарушение функции *CYP2D6* гена, который кодирует печеночный цитохром P450, ответственный за метаболизм приблизительно 25% используемых лекарственных средств [36]. Например, структурная организация молекулы пропafenона (антиаритмического препарата 1C класса) схожа с антагонистами β -адренорецепторов, в связи

с чем он обладает легким β -блокирующим эффектом (соответствует примерно 1/40 части активности пропранолола). Основные метаболиты пропafenона – 5-гидроксипропafenон и N-дипропилпропafenон оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы. Инактивация 5-гидроксипропafenона происходит под воздействием *CYP2D6*. У медленных метаболитаторов по *CYP2D6* концентрация 5-гидрокси-пропafenона повышена, что и обуславливает более выраженный бета-адреноблокирующий эффект, поэтому использование этих препаратов медленными метаболитаторами может привести к высоким концентрациям препарата и повышенному риску появления брадиаритмий [37].

Оценку полиморфизмов генов цитохрома P450 *2C9* и *VKORC1* следует проводить при определении режима дозирования варфарина [38]. У пациентов, имеющих фенотип медленных метаболитаторов по данному ферменту, при приеме варфарина чаще возникают геморрагические осложнения [39].

Заключение

Таким образом, в настоящее время персонализированная медицина стоит на пороге значительного расширения диагностических и лечебных возможностей. В современных условиях интенсивного развития биомедицинских технологий специалистам важно понимать, в чем состоят принципиальные особенности персонализированной медицины. Медицина с самого начала стремилась к персонализации, однако еще недавно это было в большей степени мифом [40]. Открытие генома человека дает возможность подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного, что уже сегодня является реальностью.

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.

References / Литература

1. Degoma E.M., Rivera G., Lilly S.M. et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med.* 2011;16(5):391-404. doi:10.1177/1358863X11422251.
2. Hamburg M.A., Collins F.S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4. doi:10.1056/NEJMp1006304.
3. Dedov I.I., Tyulpakov A.N., Chekhonin V.P. et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;(12):4-12. (In Russ.) [Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН.* 2012;(12):4-12].
4. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002;2(4):299-301. doi:10.1586/14737159.2.4.299.
5. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med.* 2012;18(3):326. doi:10.1038/nm0312-326.
6. Hoggatt J. Personalized medicine--trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther.* 2011;15(1):53-5. doi:10.2165/11534880-000000000-00000.
7. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology. *N Biotechnol.* 2012;29(6):656-64. doi:10.1016/j.nbt.2012.03.001.
8. McCarthy J.J., McLeod H.L., Ginsburg G.S. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med.* 2013;5:189s4. doi:10.1126/scitranslmed.3005785.
9. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
10. Roden D.M., Spooner P.M. Inherited long QT syndromes: paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophys.* 1999;10:1664-83.
11. Wang Q., Chen Q., Towbin J.A. Genetics, molecular mechanisms and management of Long QT syndrome. *Ann Med.* 1998;30:58-65.

12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eurpace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/eurpace/euq350.
13. Oslopov V.N., Osloпова Y.V. Twenty year's search of the «gene of atrium fibrillation». *Practical Medicine*. 2013;71(3):12-5. (In Russ.) [Ослопов В.Н., Ослопова А.Ю. 20 лет в поисках гена фибрилляции предсердий. *Практическая Медицина*. 2013;71(3):12-5].
14. Heijman J. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*. 2014;114(9):1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
15. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. *KCNQ1* Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299:251-254. doi:10.1126/science.1077771.
16. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutation and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293:491-3. doi:10.1001/jama.293.4.447.
17. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (*GJA5*) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:2677-88. doi:10.1056/NEJMoa052800.
18. Otway R., Vandenberg J.L., Guo G. et al. Stretch-sensitive *KCNQ1* mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:578-86. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.044.
19. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V. et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2008;359:158-65. doi:10.1056/NEJMoa0706300.
20. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K. et al. Kv1.5 channelopathy due to *KCNA5* loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2185-91. doi:10.1093/hmg/ddl143.
21. Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S. et al. Cardiac sodium channel (*SCN5A*) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008;117:1927-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757955.
22. Zhang X., Chen S., Yoo S. et al. Mutation in nuclear pore component *NUP155* leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*. 2008;135:1017-27. doi:10.1016/j.cell.2008.10.022.
23. Gensini F., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;91:678-683. doi:10.1016/S0002-9149(02)03403-3.
24. Tsai C., Lai L., Chang F. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation. *Clin Sci*. 2004;106:653-9. doi:10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
25. Burzotta F., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):125-8. doi:10.1016/S0002-9149(01)02046-X.
26. Christiansen J., Dyck J.D., Elyas B.G. et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res*. 2004;94(11):1429-35. doi:10.1161/01.RES.0000130528.72330.5c.
27. McCarthy J.J., McLeod H.L., Ginsburg G.S. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med*. 2013;5:189s4. doi:10.1126/scitranslmed.3005785.
28. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A. et al. Variants confer risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353-7. doi:10.1038/nature06007.
29. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S. et al. A sequence variant in *ZFHX3* on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41:876-8. doi:10.1038/ng.417.
30. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E. et al. Variants in *ZFHX3* are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009;41:879-81. doi:10.1038/ng.416.
31. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L. et al. Common variants in *KCNJ3* are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2010;42:240-44. doi:10.1038/ng.537.
32. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9(1):435-456. doi:10.2147/VHRM.S45704.
33. Kolpachkova E.V., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Personalized medicine in cardiology: state, problems and prospects. *Medical Council*. 2017;12:162-8. (In Russ.) [Колпачкова Е.В., Соколова А.А., Напалков Д.А. Персонализированная медицина в кардиологии: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский Совет*. 2017;12:162-8].
34. Lunshof J.E., Gurwitz D. Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:387-9. doi:10.1038/clpt.2011.339
35. Parvez B., Vaglio J., Rowan S. et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):539-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070.
36. Kukes V.G., Bochkov N.P., eds. *Clinical pharmacogenomics*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2007. 248 p. (In Russ.) [Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., В.Г. Кукес (Под ред. Кукес В.Г., Бочков Н.П., ред. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЕОТАР-МЕДИА; 2007].
37. Roden D.M., Tynedale R.F. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name? *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:169-72. doi:10.1038/clpt.2013.101.
38. Sychev D.K., Miheeva Y.A., Kropacheva E.S. et al. Influence of polymorphism *CYP2C9* on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with permanent atrial fibrillation. *Klin Med*. 2007;1:57-60. (In Russ.) [Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма *CYP2C9* на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая Медицина*. 2007:1:57-60].
39. Nishiyama M. Personalized medicine and molecular targets of drugs. *Nihon Rinsho*. 2010;68(10):1917-22.
40. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012;366(6):489-91. doi:10.1056/NEJMp114866.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Тарзимова Аида Ильгизовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова