

УДК 616.9:615.036.8:578.834.1

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЗНАЧАЕМЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

¹Романова А.Н., ¹Абдуллаев М.А., ¹Кантемирова Б.И., ²Юлушев Б.-А.Г., ³Сеидова М.А.,
¹Сеидова С.С.

¹ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань, e-mail: post@astgmu.ru;

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Астрахань, e-mail: gkb3@mail.ru;

³Многофункциональный медицинский центр города Астрахани – филиал ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», Астрахань

Пандемия COVID-19 повлияла на систему здравоохранения по всему миру. Было опубликовано множество исследований, сообщающих о тромбозных осложнениях, связанных с коронавирусной инфекцией. Для профилактики и лечения тромбозов в качестве терапии используются антикоагулянтные препараты (АКП). Однако даже при использовании низких доз препаратов есть вероятность развития нежелательных реакций. Важно отметить, что каждый случай COVID-19 уникален, и решение о применении антикоагулянтов должно быть индивидуальным, основанным на данных генетической предрасположенности и оценке пользы и риска для конкретного пациента. Необходимо принимать во внимание факторы риска пациента для тромбоза и возможность нежелательных эффектов антикоагулянтной терапии. В представленной работе оценена частота встречаемости гемокоагуляционных осложнений у пациентов с COVID-19, в схему терапии которых были включены антитромботические препараты. В исследование включены 240 человек в возрасте от 18 до 90 лет с клиническим диагнозом COVID-19. У 53 пациентов были выявлены гемокоагуляционные нарушения. Антикоагулянтная терапия с целью профилактики коагуляционных нарушений была назначена 187 пациентам, однако у 7 пациентов наблюдалось развитие тромбоза и ДВС-синдрома. Для обеспечения эффективной и безопасной терапии все пациенты с COVID-19 требуют комплексного обследования, включая фармакогенетическое тестирование.

Ключевые слова: COVID-19, гемокоагуляционные нарушения, антитромботические препараты, фармакоэпидемиология, фармакогенетика, новые пероральные антикоагулянты.

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF HEMOCOAGULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 AND PHARMACOEPIDEMOLOGY OF ANTITHROMBOTIC DRUGS PRESCRIBED

¹Romanova A.N., ¹Abdullaev M.A., ¹Kantemirova B.I., ²Yulushev B.-A.G., ³Seidova M.A.,
¹Seidova S.S.

¹FSBEI HE Astrakhan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: post@astgmu.ru;

²State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No.3 named after S.M. Kirov JSC, Astrakhan, e-mail: gkb3@mail.ru;

³Multifunctional Medical Center - a branch of the State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No.3 named after S.M. Kirov JSC of Astrakhan, Astrakhan

The COVID-19 pandemic has impacted healthcare systems around the world. Many studies have been published reporting thromboembolic complications associated with corona virus infection. Anticoagulant drugs (ACP) are used as therapy to prevent and treat thrombosis. However, even when low doses of drugs are used, there is a possibility of adverse reactions. It is important to note that each COVID-19 case is unique, and the decision to use anticoagulants should be individualized, based on genetic predisposition data and assessment of benefit and risk for the individual patient. The patient's risk factors for thrombosis and the possibility of undesirable effects of anticoagulant therapy should be taken into account. In the presented work, the incidence of hemocoagulation complications in patients with COVID-19 in whom antithrombotic drugs were included in the therapy regimen was evaluated. The study included 240 people aged 18 to 90 years with clinical diagnosis of COVID-19. Hemocoagulation disorders were detected in 53 patients. Anticoagulant therapy to prevent coagulation disorders was prescribed to 187 patients, but 7 patients developed thrombosis and DIC. To ensure effective and safe therapy, all patients with COVID-19 require comprehensive evaluation, including pharmacogenetic testing.

Keywords: COVID-19, hemocoagulation disorders, antithrombotic drugs, pharmacoepidemiology, pharmacogenetics, new oral anticoagulants.

COVID-19, также известный, как коронавирусная инфекция 2019 года, перерос в глобальную пандемию, затронувшую практически каждый уголок мира. Заболевание продемонстрировало себя как инфекцию, имеющую различные уровни смертности и заболеваемости в зависимости от географического распространения, возрастных и этнических групп и ряда других факторов, связанных с особенностями организма пациента, наличием коморбидной патологии, генетическим кодом вируса и особенностями окружающей среды. Именно поэтому важно изучать и понимать факторы, связанные с течением этого заболевания, чтобы лучше предсказывать его исходы и принимать соответствующие терапевтические решения [1; 2].

Различная восприимчивость к SARS-COVID-2 (коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома), сложности и особенности патогенеза COVID-19 (коронавирусная инфекция - 2019), высокая частота развития тяжелых форм и осложнений с вовлечением гемокоагуляционного звена гемостаза диктуют необходимость поиска максимально эффективной стратегии этиопатогенетического и симптоматического лечения данной инфекции.

На течение и исход инфекции влияют множество условий, одними из которых являются возраст и наличие сопутствующих патологий: пожилые люди и люди с определенными хроническими заболеваниями более подвержены развитию тяжёлых форм болезни и осложнений [3]. COVID-19 может вызывать серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы. Пациенты с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе находятся в более высоком риске развития нежелательных явлений от последствий COVID-19. Это связано с ухудшением уже существующих проблем с сердцем, увеличением угрозы развития сердечной недостаточности, осложнений, таких как инфаркт миокарда или аритмии, а также с повышением риска тромбозов и инсульта. Однако даже у пациентов без известных сердечно-сосудистых заболеваний COVID-19 также может повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [4; 5].

В начале распространения COVID-19 тромбоз был выявлен как важное осложнение, связанное с этим вирусным заболеванием. Позднее в работах отечественных и зарубежных авторов появился термин «COVID-индуцированная коагулопатия» [6; 7]. Несмотря на отсутствие высококачественных доказательств, было опубликовано множество экспертных рекомендаций, касающихся того, как эффективно предотвращать тромбоз как в стационарных условиях, так и вне больниц, какие биомаркеры можно использовать для руководства антитромботической терапией и как уменьшить негативное воздействие COVID-19 на пациентов, принимающих длительное антикоагулянтное лечение [8; 9].

Назначение антикоагулянтов при лечении пациентов с COVID-19, у которых имеется

нарушение гиперкоагуляции, проявляющееся артериальными и венозными тромботическими явлениями, представляет собой один из главных факторов риска осложнений. Однако фармакодинамические, фармакокинетические и фармакогенетические свойства этой группы препаратов ограничивают их применение. Генотипирование можно использовать в этой области не только для создания схем дозирования, но и для выявления пациентов, которым будет полезен переход на новые прямые пероральные антикоагулянты (НПОАК).

В Российской Федерации также были разработаны временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (ВМР) [10]. Эти рекомендации составлены с учётом национальных особенностей и в соответствии с мировыми научными и клиническими данными о COVID-19. ВМР предоставляют указания по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 для медицинских работников, включая врачей различных специальностей. Они также включают принципы организации и обслуживания пациентов с COVID-19, включая амбулаторное и стационарное лечение, а также основные меры инфекционного контроля.

Рекомендации обновляются и дополняются по мере развития научного знания о COVID-19 и изменения эпидемиологической ситуации. Они регулярно проверяются и согласовываются со специалистами и органами здравоохранения, чтобы обеспечить актуальные и надежные рекомендации.

Согласно последней, восемнадцатой (26.10.2023) версии, пациентам с легким течением, получающим терапию в домашних условиях, применение антикоагулянтов не рекомендуется. Однако пациенты со среднетяжёлой формой заболевания, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, могут получать профилактические дозы низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса натрия для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии лёгочной артерии. В случае отсутствия или непереносимости низко- и высокомолекулярных гепаринов их можно заменить прямыми пероральными антикоагулянтами: ривароксабан, апиксабан, дабигатран этексилат. Амбулаторно при назначении этих препаратов уделяют внимание противопоказаниям, а также повторной оценке риска и поиску признаков кровотечений. В стационарных условиях назначение антикоагулянтных препаратов с профилактической целью рекомендуется всем больным.

Однако, согласно результатам проведенных отечественных и зарубежных исследований, эти группы препаратов могут дать нежелательные побочные реакции в виде геморрагического синдрома различной степени выраженности или показать свою неэффективность при развитии тромбоэмболических осложнений. При необходимости сочетанного применения с ними системных глюкокортикостероидов, противовирусных

препаратов и нестероидных противовирусных препаратов угроза развития кровотечений несоизмеримо повышается [11; 12]. Индивидуальные отличия в чувствительности к АКП проявляются у людей в зависимости от генетической предрасположенности, этнической принадлежности и ряда других модифицируемых факторов [13].

Цель исследования - оценка частоты встречаемости гемокоагуляционных осложнений и проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления антикоагулянтов при COVID-19 у пациентов разных возрастных групп, получающих терапию в стационарных условиях, с оценкой производителей этих препаратов для дальнейших экономических исследований.

Материалы и методы исследования

Авторами проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование на базе Многофункционального медицинского центра – филиала ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова» города Астрахани. Источником информации послужили стационарные карты пациентов «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара» (ф. № 003/у). Были отобраны 240 историй пациентов с коронавирусной инфекцией, за период с декабря 2022 г. по август 2023 г. Выборка носила случайный характер. Исследование поддержано положительным решением ЛЭК, Протокол № 3 от 30 декабря 2021 года. От всех пациентов были получены добровольные информированные согласия для участия в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении стационарных карт пациентов было выявлено, что возраст пациентов в исследуемой выборке составил от 18 до 90 лет. Распределение по возрасту было следующим: до 40 лет – 9,2%; от 41 до 60 – 20,8%; от 61 и более - 70%.

В качестве сопутствующих заболеваний, протекающих с нарушением гемодинамики или возникающих в стационаре гемокоагуляционных осложнений, авторы выделили: тромбозы, тромбозы, ДВС-синдром и нарушения сердечного ритма. Данные явления наблюдались у 53 пациентов в общей выборке исследования, что составило 20,6%. По литературным данным, частота встречаемости коагуляционных нарушений у пациентов с COVID-19 оказывается примерно сопоставимой [14].

Всем пациентам для лечения и профилактики тромбозов назначали про- и латеропозиции в постели. Антикоагулянтная терапия с целью профилактики коагуляционных нарушений была назначена 187 пациентам с COVID-19, однако, несмотря на это, у 7 пациентов развился тромбоз и ДВС-синдром, что составило 13,2% (табл. 1). Большинство пациентов с нарушением ритма сердца до поступления в стационар по поводу COVID-19 наблюдались у кардиолога и получали лечение в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по

месту жительства. У 4 пациентов нарушения ритма на фоне инфекции COVID-19 возникли после длительного периода ремиссии в анамнезе. Ввиду малочисленности выборки установить точную причину возникновения нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19 не удалось.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с гемокоагуляционными заболеваниями и осложнениями и частота назначения антитромботических препаратов

Характеристики	Показатели	Абс. знач/% призн.	Доверительный интервал, 95%
Пол	М	108 (45%)	[0,063 - 0,45]
	Ж	132 (55%)	[0,063 - 0,55]
Возраст	18-40	22 (9,2%)	[0,037 - 0,092]
	41-60	50 (20,8%)	[0,051 - 0,208]
	>61	168 (70%)	[0,058 - 0,70]
Сопутствующие гемодинамические заболевания или коагуляционные осложнения	Тромбофлебиты	6 (11,3%)	[0,085 - 0,113]
	Тромбозы	6 (11,3%)	[0,085 - 0,113]
	ДВС-синдром	1 (1,9%)	[0,019 - 0,036]
	Нарушения сердечного ритма	40 (75,5%)	[0,11 - 0,755]
Назначенные антикоагулянты	Гепарин	178 (90,4%)	[0,041 - 0,904]
	Варфарин	3 (1,5%)	[0,015 - 0,0017]
	Апиксабан	4 (2%)	[0,019 - 0,02]
	Ривароксабан	2 (1%)	[0,01 - 0,014]
	Эноксапарин	10 (5,1%)	[0,031 - 0,051]

Следует обратить внимание, что среди назначаемых антикоагулянтных препаратов были представители НПОАК, такие как ривароксабан, апиксабан.

Производителями антикоагулянтных препаратов были разные фармацевтические фирмы, выпускающие препараты под разными торговыми наименованиями (табл. 2). Разницы в клинической эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов в зависимости от фирмы-производителя замечено не было.

Согласно официальным данным сайта Единой информационной системы (ЕИС) в сфере закупок [15], товарные позиции номенклатуры антитромботических препаратов (АП) отечественного производства лидируют в сфере закупок стационарами. АП представлены в жидкой (в виде растворов для инъекций) и в твёрдой (с преобладающей формой выпуска –

таблетки) лекарственных формах.

Среди всего ассортимента АП в стационарной практике применяется 13 МНН, ассортиментный анализ которых проведён на областном фармацевтическом рынке, данные были взяты на официальном сайте ЕИС в сфере закупок. Установлено, что закупки данным стационаром производятся по 10 МНН, 5 из которых попали в наше исследование.

Таблица 2

Сведения о производителях антикоагулянтных препаратов, назначенных пациентам с COVID-19, получающим лечение в условиях многофункционального медицинского центра – филиала ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова» города Астрахань

МНН	Производитель	Торговое наименование
Варфарин	ЗАО «Канонфарма Продакшн» (Россия)	Варфарин-канон
Гепарин	ООО «ДИАМЕД - фарма» (Россия), биофабрика, ФКП (г. Армавир, Россия)	Гепарин
Ривароксабан	Bayer, ag (Германия)	Ксарелто
Апиксабан	Pfizer, inc. (США), Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Ирландия)	Эликвис
Эноксапарин натрия	Общество с ограниченной ответственностью «Гротекс» (ООО «Гротекс»), Россия	Квадрапарин-СОЛО-фарм
	Закрытое акционерное общество «Бинергия» (ЗАО «Бинергия»), Федеральное казенное предприятие «Армавирская биологическая фабрика» (ФКП «Армавирская биофабрика»), Россия	Эноксапарин-Бинергия
	Закрытое акционерное общество фармфирма «Сотекс» (ЗАО «Фармфирма «Сотекс»), Россия	Эниксум

Осложнений в ответ на антикоагулянтную терапию не отмечалось. Скорее всего, это связано с малочисленностью выборки. Однако, по данным литературы, все препараты данной группы могут дать осложнения в виде кровотечений. Многие авторы указывают на индивидуальную чувствительность как к непрямым антикоагулянтам, так и к НПОАК, в том числе и в зависимости от этнической принадлежности. Например, апиксабан метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4, CYP3A5. Некоторые индивидуумы являются носителями генетических вариантов CYP3A5, которые влияют на их

способность метаболизировать апиксабан и другие лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP3A5. Среди них наиболее распространенной является нефункциональная аллель CYP3A5*3. Такие люди имеют замедленный метаболизм апиксабана и более высокий риск развития нежелательных реакций, включая кровотечение. Исследования показывают, что этническая принадлежность пациента может влиять на частоту носительства полиморфных вариантов гена CYP3A5. Например, в европейской популяции большинство людей не являются экспрессорами CYP3A5, то есть они не продуцируют активную форму фермента. Это может быть связано с наличием определенных полиморфных вариантов гена CYP3A5, которые приводят к снижению или отсутствию его активности. С другой стороны, многие люди, представители африканской популяции, являются экспрессорами CYP3A5, то есть фермент активно синтезируется и участвует в метаболизме лекарственных препаратов. В этой связи у таких индивидуумов могут отмечаться низкие концентрации препарата и высокий риск тромботических осложнений. В то же время высокие концентрации активного компонента препарата апиксабан в плазме крови выше у неэкспрессоров CYP3A5 по сравнению с экспрессорами [16; 17].

Заключение

Новые исследования в фармакогенетике помогают заполнить пробелы в знаниях и углублять понимание того, как генетические особенности каждого пациента влияют на реакцию организма при назначении препаратов. Обновления в руководствах по клинической практике помогают врачам принимать более обоснованные решения, ориентированные на индивидуальные потребности каждого пациента. В целом внедрение фармакогенетического скрининга постепенно распространяется. Основываясь на постоянном прогрессе в фармакогенетических технологиях и знаниях, мы можем ожидать, что фармакогенетическое тестирование будет использоваться в большем количестве медицинских областей для профилактики побочных эффектов, и более информированных терапевтических вмешательств, направленных на достижение цели медицины, ориентированной на конкретного пациента.

Для Астраханской области внедрение фармакогенетического тестирования крайне важно, так как регион является одним из наиболее многонациональных в РФ. Именно поэтому понимание этнической разницы в частоте носительства полиморфных вариантов генов, метаболизирующих антикоагулянты, может быть важным фактором при выборе и дозировании лекарственных препаратов. Это помогает учесть индивидуальные различия в метаболизме препаратов и достичь наилучших результатов лечения, снизить количество тромботических осложнений и предотвратить развитие геморрагий.

На сегодняшний день во многих странах существуют рекомендации по выявлению

полиморфизмов перед началом терапии антикоагулянтами. С точки зрения персонализированной медицины генотипическая информация, если таковая имеется, должна быть записана в электронную медицинскую базу данных и использоваться для назначения наилучшего медицинского лечения в соответствии с подходом, ориентированным на пациента. Таким образом, можно улучшить приверженность терапии, фармакодинамические эффекты и клинические результаты.

Для обеспечения эффективной и безопасной фармакотерапии больных коронавирусной инфекцией необходимо проведение фармакогенетических исследований, широкая имплементация которых возможна после оценки частоты встречаемости полиморфизмов генов белков и ферментов, участвующих в транспорте и метаболизме НПОАК, и проведение фармакоэкономических исследований, обосновывающих широкое применение методов фармакогенетики для пациентов, получающих НПОАК.

Поскольку сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются основной причиной заболеваемости и смертности в мире, более глубокое понимание генетических факторов, влияющих на реакцию сердечно-сосудистых препаратов на лекарства, приведет к снижению затрат на посещение отделений неотложной помощи и госпитализацию, а также к увеличению продолжительности жизни.

Список литературы

1. Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., Чернышева Е.Н., Абдуллаев М.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. №. 6. С. 392-404.
2. Zsichla L., Müller V. Risk factors of severe COVID-19: a review of host, viral and environmental factors // Viruses. 2023. Vol. 15. №. 1. P. 175. DOI: 10.3390/v15010175.
3. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review // Journal of the American college of cardiology. 2020. Vol. 75. №. 23. P. 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

4. Кантемирова Б.И., Василькова В.В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 130-137.
5. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // Journal of the American College of cardiology. 2020. Vol. 75. №. 18. P. 2352-2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
6. Галстян Г. М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30. №. 5. С. 645-657.
7. Хамитов Р.Ф., Молостцова А.Ф., Салимова Л.М. Тромбоцитопении и другие проявления коагулопатии: возможности диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14. №. 3. С. 76-83.
8. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., Dager W.E., Deitelzweig S.B., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum // Journal of thrombosis and thrombolysis. 2020. Vol. 50. P. 72-81. DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z.
9. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J.M., Hunt B.J., Iba T., Levi M., Samama C.M., Thachil J., Giannis D., Douketis J.D. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. Vol. 18. №. 8. P. 1859-1865. DOI: 10.1111/jth.14929.
10. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 18). [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (дата обращения: 07.01.2024).
11. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Блинов Д.В., Цибизова В.И., Цзиньбо Ч., Шина С., Шульман С., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022. №6. С. 718-731.
12. Bouhajib M., Tayab Z. A pharmacokinetic evaluation of dabigatran etexilate, total dabigatran, and unconjugated dabigatran following the administration of dabigatran etexilate mesylate capsules in healthy male and female subjects // Drug Research. 2020. Vol. 70. №. 01. P. 33-40. DOI:

10.1055/a-1025-0119.

13. Буркова Т. В., Гончарова И. А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. №. 3. С. 89-94.

14. Явелов И. С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. Т. 8. №. 27. С. 4-13.

15. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. [Электронный ресурс]. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 07.01.2024).

16. Shnayder N.A., Petrova M.M., Shesternya P.A., Savinova A.V., Bochanova E.N., Zimnitskaya O.V., Pozhilenkova E.A., Nasyrova R.F. Using pharmacogenetics of direct oral anticoagulants to predict changes in their pharmacokinetics and the risk of adverse drug reactions // Biomedicines. 2021. Vol. 9. №. 5. P. 451. DOI: 10.3390/biomedicines9050451.

17. Kang R.H., Jung S.M., Kim K.A., Lee D.K., Cho H.K., Jung B.J., Kim Y.K., Kim S.H, Han C., Lee M.S., Park J.Y. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients // Journal of clinical psychopharmacology. 2009. Vol. 29. №. 3. P. 272-277. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0.