

Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение

Е.З. Голухова, М.В. Григорян, М.Н. Рябинина

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия), Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии;

Григорян Марина Вруйровна, аспирант, кардиолог; e-mail: m_grigoryan@mail.ru;

Рябинина Мария Николаевна, науч. сотр., кардиолог

Основными причинами смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являются атеротромботические осложнения. Наиболее частый патофизиологический процесс, лежащий в их основе, – формирование окклюзирующего тромба с большим содержанием тромбоцитов в месте разрыва атеросклеротической бляшки. Поэтому антитромбоцитарные препараты являются одним из основных направлений в лечении больных ишемической болезнью сердца и обеспечивают профилактику развития тромботических осложнений. Формирование оптимального ингибирования тромбоцитов зависит от степени ишемического риска, в противовес которому вступает риск развития кровотечений. Клопидогрел применяется с целью профилактики повторных ишемических событий после острого коронарного синдрома и/или чрескожного коронарного вмешательства. Сниженный ответ тромбоцитов на этот препарат (высокая остаточная реактивность тромбоцитов) был определен как фактор риска развития повторных ишемических событий. Во многих исследованиях показана взаимосвязь между наличием генетических полиморфизмов и снижением количества активного метаболита клопидогрела, что, в свою очередь, приводит к недостаточному антиагрегантному эффекту и развитию неблагоприятных клинических событий. Тем не менее пока не ясно насколько выражено влияние полиморфизма на вариабельность ответа на клопидогрел.

Существует несколько типов аллелей, способных модифицировать активность белков, уменьшать или увеличивать концентрации активных метаболитов и влиять на эффект лекарственного средства. Было выявлено, что аллельный вариант CYP2C19 с утратой функции (в особенности аллель *2) является основным генетическим медиатором ответа тромбоцитов на клопидогрел. Носители данного аллельного варианта имеют более высокую реактивность тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом и высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента, инфаркт миокарда и смерть. Носительство аллеля *2 CYP2C19 в сочетании со всеми демографическими и клиническими предикторами может объяснить лишь 12% высокой реактивности тромбоцитов, поэтому необходимо проводить дальнейший поиск причин. В данном обзоре изучается вклад генетических полиморфизмов, ответственных за вариабельность ответа на прием клопидогрела, и его клиническое значение.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия; клопидогрел; полиморфизм CYP2C19; фармакогенетика.

Modern aspects of clopidogrel pharmacogenetics and its clinical relevance

E.Z. Golukhova, M.V. Grigoryan, M.N. Ryabinina

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery,
Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Noninvasive Arrhythmology Department;

Grigoryan Marina Vruyrovna, Postgraduate, Cardiologist;

Ryabinina Mariya Nikolaevna, Research Associate, Cardiologist

The main causes of mortality from cardiovascular disease are atherothrombotic complications. The most common pathophysiological process underlying is occlusive thrombus formation with a high content of platelets in atherosclerotic plaque rupture. Therefore, antiplatelet drugs are one of the main directions in the treatment of patients with coronary artery disease, thereby ensuring prevention of thrombotic complications. Formation of optimal platelet inhibition depends on the degree of ischemic risk, as opposed to which comes the risk of bleeding. Clopidogrel has been used to prevent recurrent ischemic events after acute coronary syndrome and/or coronary stent implantation. An impaired platelet response to this drug (residual high platelet reactivity) has been identified as a risk factor for recurrent ischemic events. Multiple studies have demonstrated an association between the presence of genetic polymorphisms associated with suboptimal clopidogrel-active metabolite generation, decreased platelet responsiveness, and adverse clinical outcomes. However, it is not clear to what extent the genetic polymorphisms account for the observed variability in response to clopidogrel.

Many alleles have been reported, and some of these are able to modify the activity of proteins, reducing or increasing the concentration of active metabolites and the drug effect. Loss-of-function variants in the hepatic cytochrome 2C19 (mainly *2 allele) system have been found to be the predominant genetic mediators of clopidogrel response. Variant carriers have higher treatment platelet reactivity and higher risk of adverse cardiac events including stent thrombosis, myocardial infarction, and death. The CYP2C19*2 variant only explained 12% of the platelet response to clopidogrel. In the near future, it is highly probable that additional gene variants or epigenetic phenomenon will emerge as significant contributors to clopidogrel response that will allow recommending genetic testing for routine use. The purpose of this review is to discuss the contribution of individual genetic differences responsible for clopidogrel efficacy and its clinical relevance.

Key words: antiplatelet therapy; clopidogrel; CYP2C19 polymorphisms; pharmacogenetics.

Введение

Клопидогрел является антиагрегантным препаратом, который с целью терапии и профилактики тромботических событий до и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) принимают около 40 млн пациентов по всему миру [1]. Эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) аспирином и клопидогрелом была продемонстрирована около 10 лет назад в ряде крупных рандомизированных клинических исследований [2–4]. В них применялась универсальная комбинация препаратов без оценки тромбоцитарного ответа. Тем не менее лабораторная оценка *ex vivo* индивидуального ответа на антиагрегантную терапию, проведенная в ходе научных исследований, показала широкую вариабельность [5, 6]. Более того, желаемого тромбоцитарного ответа не наблюдалось

у существенного числа пациентов. Этот феномен был описан как «резистентность к антиагрегантам» или «нечувствительность» [7]. Кроме того, появление эпизодов вторичных ишемических событий у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне терапии или у пациентов, демонстрирующих «резистентность», вновь подтверждает важность ограничений универсального подхода к антиагрегантной терапии [8–11]. Несмотря на то что клопидогрел был одобрен еще в 1992 г., его антиагрегантная эффективность все еще изучается. Исследования активизировались с появлением новых лабораторных методов оценки функции тромбоцитов и расширением показаний к применению клопидогрела. Первоначальные наблюдения фармакодинамического ответа на прием клопидогрела ассоциировались с высокой межиндивидуальной вариабельностью [12].

В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США опубликовало предупреждение, в котором говорилось о снижении эффективности Плавикса (клопидогрела) у пациентов, которые являются медленными метаболизаторами, то есть у носителей двух аллелей CYP2C19 с утраченной функцией. В инструкции по применению отсутствуют указания о необходимости генетического тестирования перед началом терапии, и данное решение остается на усмотрение лечащего врача. Кроме того, в этом предупреждении не содержится информации относительно носителей одной аллели CYP2C19 с утратой функции [13].

Метаболизм клопидогрела

Клопидогрел является неактивным пролекарством, требующим биоактивации с образованием активного метаболита после всасывания в желудочно-кишечном тракте. Образовавшийся метаболит является единственной формой, ответственной за ингибирование рецепторов P2Y₁₂. К сожалению, основная часть адсорбируемого клопидогрела служит субстратом для карбоксиэстеразы (КЭС) в плазме, с помощью которой от 85 до 90% клопидогрела подвергается гидролизу до образования неактивного метаболита (SR 26334). И лишь небольшая часть адсорбированной дозы избегает инактивации и подвергается окислению с помощью печеночного фермента цитохрома (CYP) P450 с образованием производного тиофена (2-оксо-клопидогрел). Приблизительно 50% первичного метаболита 2-оксо-клопидогрела расщепляется эстеразами до неактивного карбоксил-метаболита. Окислившийся 2-оксо-клопидогрел проходит второй этап метаболизма путем раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита [14, 15]. Цис-тиольный метаболит необратимо ингибирует рецепторы P2Y₁₂ путем ковалентного связывания сульфгидрильной группы на протяжении всей жизни тромбоцита (около 7 дней).

Семейство цитохрома P450 и полиморфизм CYP2C19

В формировании активного метаболита участвуют различные ферменты: CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2C19. Следует отметить, что лишь CYP2C19 и CYP2B6 участвуют в обоих этапах преобразования клопидогрела. Печеночный фермент CYP2C19 вносит свой вклад в метаболизм многих клинически значимых препаратов, таких как антидепрессанты, бензодиазепины, мефенитоин, некоторые ингибиторы протонного насоса и клопидогрела. Как и многие другие представители семейства CYP450, ген CYP2C19 весьма полиморфен и имеет более 25 аллельных вариантов [16]. Так называемый «дикий тип» гена CYP2C19 (*1 аллель) характеризуется нормальной ферментативной активностью CYP2C19. Наиболее распространенным аллельным вариантом CYP2C19 с утратой функции является аллель *2 (с.681G>; rs4244285), он встречается у 15% представителей европеоидной и негроидной рас и у 29–35% представителей монголоидной популяции. Были также выявлены аллельные варианты CYP2C19, связанные со сниженной ферментативной активностью (*3-*8), однако частота их встречаемости не превышает 1% у представителей европеоидной и негроидной рас. Частота *3 аллеля CYP2C19 у монголоидной расы варьирует от 2 до 9%.

Аллели CYP2C19 наследуются как аутосомно-доминантный признак и фенотипически проявляются различной скоростью метаболизма. В связи с этим выделяют несколько типов метаболизаторов: ультрабыстрые (*1/*17, *17/*17), экстенсивные (*1/*1), промежуточные (*1/*2, *1/*3) и медленные (*2/*2, *2/*3, *3/*3) [17, 18]. Частота промежуточных и медленных метаболизаторов составляет ~18–45 и ~2–15% соответственно, с минимальными и средними значениями диапазона среди европеоидной и негроидной рас и максимальными значениями среди представителей монголоидной расы.

Аллель *17 CYP2C19 (с.-806C>T; rs12248560), напротив, ассоциируется с увеличением транскрипции CYP2C19, что приводит к умеренному усилению антиагрегантного эффекта. Частота носительства аллеля *17 варьирует от 3 до 21% в различных этнических группах [17, 19].

Влияние генотипа CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогрела

Для изучения особенностей фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела было проведено несколько исследований [20–22]. Проспективное фармакогенетическое исследование J.S. Hulot et al. включало 28 здоровых мужчин, принимавших 75 мг клопидогрела ежедневно в течение 7 дней. Было показано, что у молодых, здоровых добровольцев, носителей аллеля *2 (например, гетерозиготы CYP2C19 *1*2), наблюдается недостаточный антиагрегантный ответ на прием клопидогрела по сравнению с гомозиготными носителями (CYP2C19 *1*1) [20]. K. Umemura et al. [21] провели схожее исследование с участием 47 здоровых представителей монголоидной расы с целью продемонстрировать, что генетический статус по CYP2C19 является определяющим фактором для формирования активного метаболита клопидогрела.

В дальнейшем в ряде исследований была подтверждена связь между генотипом CYP2C19, уровнем активного метаболита клопидогрела и остаточной реактивностью тромбоцитов [23, 24]. С. Varenhorst et al. [25] генотипировали 47 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а затем продемонстрировали достоверное снижение фармакодинамического ответа на прием клопидогрела у носителей аллелей CYP2C19 с утратой функции с помощью VASP (фосфорилирование фосфопротеина, стимулированного вазодилататором) ($p < 0,05$) и методом VerifyNow® P2Y12 ($p < 0,05$). В исследование RECLOSE [26] вошли 772 пациента с различными вариантами течения ИБС, включая инфаркт мио-

карда с подъемом сегмента ST и без такового, которым было проведено ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Всем пациентам выполнялось генотипирование и оценка функции тромбоцитов с помощью световой агрегатометрии. Носители полиморфизма CYP2C19*2 имели достоверно более высокие значения АДФ-индуцированной агрегации по сравнению с пациентами с нормальным генотипом (51% против 45%, $p < 0,001$).

В исследование PAPI (Pharmacogenomics of Anti-Platelet Intervention) [27] были включены 420 здоровых добровольцев, принимавших клопидогрел в течение 1 нед. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов оценивалась до начала приема и на 7-й день. Затем был проведен анализ более 400 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов для определения наличия взаимосвязи с реактивностью тромбоцитов. Наиболее значимый однонуклеотидный полиморфизм ($1,5 \times 10^{-13}$) был сгруппирован вокруг хромосомы 10q24, которая находится в тесном генетическом сцеплении с аллелем *2 CYP2C19. АДФ-индуцированная агрегация составляла 41, 47 и 65% от исходного значения в ответ на прием клопидогрела при отсутствии *2 аллеля, гетерозиготном и гомозиготном носительстве соответственно. Важно отметить, что данные однонуклеотидные полиморфизмы не влияли на исходные значения агрегации тромбоцитов, тем самым подтверждая важную роль CYP2C19 в формировании антиагрегантного ответа на фоне клопидогрела. Частота гомозиготного и гетерозиготного носительства в популяции составляла 31 и 2% соответственно. В ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Study) было установлено, что аллель *2 CYP2C19 – наиболее сильный индивидуальный фактор, который вносит свой вклад в вариабельность антитромбоцитарного ответа на прием клопидогрела, оцененного *ex vivo*, однако полиморфизм отвечает лишь за 5,2–12% вариаций АДФ-индуцированной агрега-

ции [27, 28]. Так как носительство аллеля *2 CYP2C19 в сочетании со всеми демографическими и клиническими предикторами может объяснить лишь 11,5% высокой реактивности тромбоцитов [28], в настоящее время продолжается поиск других причин для разъяснения данной головоломки.

Аллельные варианты CYP2C19 и клинические исходы

В большинстве исследований, в которых изучались клинические исходы у пациентов, была выявлена корреляция между носительством аллельных вариантов с утратой функции и неблагоприятными клиническими исходами. A.R. Shuldiner et al. [27] проанализировали данные 227 пациентов, принимающих клопидогрел, которым предстояло проведение планового ЧКВ. Носители гена CYP2C19*2 не имели различий в исходных характеристиках по сравнению с пациентами с нормальным генотипом, однако частота развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 1 года у них была выше (21% против 10%, $p = 0,02$), а также отмечался более высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом. Повышенная частота ССС в сочетании с носительством CYP2C19*2 была зарегистрирована у 95 пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, которые продолжали принимать клопидогрел (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,36–8,46; $p = 0,004$), при этом не было отмечено повышения частоты ССС у пациентов, которые не принимали препарат на момент развития события или через 1 год наблюдения (ОШ 1,39; 95% ДИ 0,39–4,88; $p = 0,60$).

В рандомизированное исследование ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) были включены 2485 пациентов с низким и умеренным риском развития осложнений, которым проведено ЧКВ на фоне приема клопидогрела [29]. У одной трети пациентов показанием к ЧКВ служил острый коронарный синдром. Первичной конечной точкой являлся тромбоз

стента (ТС) в течение 30 дней. Исходные клинические данные и технические характеристики были сопоставимы в группах гетерозигот по CYP2C19*2 (25%) и гомозигот (2%). Кумулятивная частота ТС была достоверно выше у носителей аллеля *2 по сравнению с пациентами с нормальным генотипом (CYP2C19*1) – 1,5% против 0,4% (ОШ 3,84, $p = 0,007$). Риск развития тромбоза стента был выше у гомозиготных носителей и имел зависимость «ген-доза». Статистический анализ показал, что носительство аллеля *2 CYP2C19 является независимым предиктором тромбоза стента в течение 30 дней. В данном исследовании не было выявлено достоверной связи носительства CYP2C19*2 с частотой развития смерти и ИМ.

В. Giusti et al. [26] оценили роль полиморфизма CYP2C19*2 в развитии тромбоза стента в течение 6 мес после имплантации стента с лекарственным покрытием у 804 пациентов. Исходные клинические и ангиографические данные были сопоставимы как у носителей аллеля *2, так и у пациентов с нормальным генотипом. Число носителей аллеля с потерей функции было достоверно больше среди пациентов с тромбозом стента по сравнению с пациентами без тромбоза стента (54% против 31%, $p = 0,025$). Схожие результаты получены относительно кумулятивной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и тромбоз стента). При проведении многофакторного анализа было выявлено, что полиморфизм CYP2C19*2 является независимым предиктором развития тромбоза стента и кумулятивной конечной точки.

В рамках исследования TRITON-TIMI 38 J.L. Mega et al. [22] изучили взаимосвязь между носительством аллелей CYP2C19 с утраченной функцией и клиническими исходами у 1477 пациентов с острыми коронарным синдромом (ОКС), принимавших клопидогрел. Гомозиготное носительство было выявлено у 395 (27%) пациентов и ассоциировалось с достоверным повышением риска развития первичных конечных

точек (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт) по сравнению с носительством нормального генотипа – 12% против 8% ($p=0,02$).

В 2010 г. были получены результаты масштабного исследования PLATO, в котором сравнивались данные пациентов с ОКС, принимавших тикагрелор и клопидогрел. В генетическое подисследование были включены 10 285 пациентов. В данном исследовании среди пациентов, принимавших клопидогрел, наличие аллелей CYP2C19 с утратой функции (*2, *3-*8) ассоциировалось с более высокой частотой развития ССС в течение 30 дней наблюдения (5,7% против 3,8%, $p=0,028$). Однако через 1 год различия были незначимые [30].

Е.З. Голухова и соавт. [31] провели проспективное исследование 55 пациентов со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. У всех пациентов выполнялись оценка функции тромбоцитов с помощью АДФ-индуцированной световой агрегатометрии, VerifyNow® и тромбоэластографии (ТЭГ) с набором «Platelet Mapping»®, а также генотипирование. В результате генотипирования выявлены 39 пациентов с нормальным генотипом (CYP2C19*1/*1), 14 гетерозиготных носителей (CYP2C19*1/*2) и 2 пациента – гомозиготных носителя (CYP2C19*2/*2). Пациенты, не чувствительные к клопидогрелу по данным лабораторных методов, имели более высокий риск развития ишемических осложнений. Гомозиготные и гетерозиготные носители CYP2C19*2 имели достоверно более высокие показатели реактивности тромбоцитов по сравнению с пациентами с нормальным генотипом. Средние значения агрегации с 5 мкмоль/л АДФ у пациентов – носителей CYP2C19*1/*1 составили $35,74 \pm 1,94$ против $47,21 \pm 3,36$ у носителей CYP2C19*1/*2 и *2/*2 ($p=0,012$). Было установлено, что АДФ-индуцированная агрегация более 48% и PRU более 225 по данным VerifyNow® на фоне носительства CYP2C19*2 увеличивала

риск развития «больших кардиальных событий». При выявлении повышенных значений агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ авторы рекомендуют использовать дополнительные методы оценки функции тромбоцитов, такие как VerifyNow® и ТЭГ, особенно в группах высокого риска (у пациентов с ранее подтвержденными тромбозами стентов, со сложной коронарной анатомией, многососудистым поражением). При выявлении лабораторной резистентности по данным световой агрегатометрии, VerifyNow® и тромбоэластографии следующим этапом необходимо провести поиск причин неэффективности антиагрегантной терапии, в первую очередь генотипирование.

Для изучения влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы J.L. Mega et al. [32] провели метаанализ 9 ранее опубликованных исследований. Для анализа были выбраны 2 конечные точки: кумулятивная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, и вторая конечная точка – тромбоз стента. Из 9685 пациентов, вошедших в метаанализ, 54,5% имели ОКС, а 91,3% было выполнено ЧКВ. Авторы продемонстрировали достоверное повышение риска развития кумулятивной конечной точки как у гетерозиготных (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,11–2,17, $p=0,01$), так и у гомозиготных (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,24–2,50, $p=0,002$) носителей CYP2C19 по сравнению с гомозиготными носителями CYP2C19*1. Схожие данные получены относительно развития тромбоза стента. Было установлено достоверное повышение риска ТС у гетерозигот (ОШ 2,67, 95% ДИ 1,69–4,22, $p<0,001$) и гомозигот (ОШ 3,97, 95% ДИ 1,75–9,02, $p=0,001$) по CYP2C19*2 по сравнению с пациентами с нормальным генотипом. Авторы сделали вывод, что носительство даже одного аллеля CYP2C19 с утратой функции у пациентов, подвергшихся ЧКВ на фоне приема клопидогрела, может быть связано с достоверным повышением риска развития неблагоприятных ССС, особенно тромбоза стента [32].

В последнем метаанализе, выполненном M.V. Holmes et al. [33], были проанализированы результаты 32 исследований (42 016 пациентов). Несмотря на наличие взаимосвязи между генотипом CYP2C19, метаболизмом клопидогрела и агрегацией тромбоцитов, в данном систематическом обзоре и метаанализе авторам не удалось продемонстрировать клинически значимую взаимосвязь между генотипом и сердечно-сосудистыми исходами, за исключением тромбоза стента. Авторы также поясняют, что наличие положительной связи в предыдущих исследованиях было связано с малой выборкой. Альтернативное же объяснение состоит в том, что выраженность влияния CYP2C19 на эффективность клопидогрела может зависеть от значимости антиагрегантных свойств клопидогрела при определенных показаниях: высокой — у пациентов с повышенным риском развития рецидивирующих сердечно-сосудистых событий при отсутствии эффективной антитромбоцитарной терапии, например, при ОКС или ЧКВ, низкой или в отсутствие показаний, при которых клопидогрел имеет меньшее влияние на сердечно-сосудистые исходы (например, стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, заболевания периферических сосудов) [34–36].

Полиморфизмы внутри системы CYP2C19 включают не только аллели с утратой функции, но и мутации с усиленной функцией (gain-of-function) (CYP2C19*17). Данный аллельный вариант ответственен за повышение каталитической активности, вероятнее всего, из-за высокой частоты транскрипции гена [37]. Клиническая значимость этого полиморфизма при приеме клопидогрела должна фенотипически проявляться в виде усиления тромбоцитарного эффекта, который, в свою очередь, потенциально может «смещать» данного пациента в группу высокого риска развития кровотечений, однако проведенные исследования не дают однозначного ответа. Вместе с тем в трех исследованиях была продемонстрирована независимая связь между носи-

тельством аллеля *17 CYP2C19 и сниженной тромбоцитарной реактивностью [38–40], при этом наличие аллеля *17 CYP2C19 не сопоставлялось с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у здоровых добровольцев, которые принимали клопидогрел. Тем не менее недавно был опубликован метаанализ, в котором удалось подтвердить, что носители аллелей *17 CYP2C19 имеют более низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но повышенный риск возникновения кровотечений [41].

Другие генетические полиморфизмы, влияющие на антиагрегантный ответ клопидогрела

Клопидогрел является субстратом для интестинального эффлюксного насосного транспортера Р-гликопротеина, который кодируется генами ABCB1(MDR1) [42]. В одном из исследований было показано, что пациенты с двумя вариантами аллелей ABCB1 (ТТ в нуклеotide 3435) имеют более высокую частоту развития сердечно-сосудистых событий в течение 1 года по сравнению с «диким типом» гена ABCB1 [43]. В исследованиях GWAS (Genom-Wide Association Study) были выявлены только полиморфизмы одиночных нуклеотидов хромосомы 10q24 группы (цепи) CYP2C18-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8, которые ассоциировались с ответом на прием клопидогрела, и вариант ABCB1, который не ассоциировался с АДФ-индуцированной агрегацией после приема клопидогрела [27]. Более того, генетическое тестирование подгрупп в исследовании PLATO, так же как и недавний метаанализ, не подтвердили связь между полиморфизмом ABCB1 C3435T и риском развития ишемических событий [30, 44]. В исследовании TRITON-TIMI 38 было показано, что у данной категории пациентов риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта выше на 72% [4].

В одном из последних исследований было сделано предположение, что фермент параоксоназа-1 (PON-1) играет ключевую

роль вместо CYP2C19 во втором этапе активации клопидогрела, и, следовательно, 72,5% вариабельности может быть связано с активностью данного фермента [45]. Тем не менее в нескольких независимых исследованиях и в последнем метаанализе не удалось подтвердить предположение о наличии взаимосвязи между активностью PON-1 и антитромбоцитарным эффектом клопидогрела или клиническими исходами у пациентов после ЧКВ [46–48].

Внедрение генетического тестирования в клиническую практику

Несмотря на растущее количество исследований, подтверждающих клиническую значимость генотипа CYP2C19 у пациентов с ОКС и ЧКВ, принимающих клопидогрел, на сегодняшний день нет ни одного рандомизированного проспективного клинического исследования, которое продемонстрировало бы, что генетически детерминированная терапия более эффективна, чем традиционные подходы. В последних рекомендациях по проведению ЧКВ, подготовленных Американским кардиологическим обществом и Американской ассоциацией сердца [49], был установлен Класс IIb рекомендаций для проведения CYP2C19-генетического тестирования у пациентов с ОКС. В рекомендациях заявляется, что на основании имеющихся данных трудно настоятельно рекомендовать рутинное генотипирование (CYP2C19) у пациентов с острым коронарным синдромом, однако вопрос о его проведении может быть рассмотрен индивидуально, особенно у пациентов с повторными ОКС, несмотря на проводимую терапию с клопидогрелом. В случае выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела также рекомендовано назначение альтернативных антиагрегантных препаратов (празугрел или тикагрелор) (Класс IIb, Уровень доказательности C). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным син-

дромом с подъемом сегмента ST [50] и без подъема ST [51], препаратами выбора у данной категории больных являются празугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая – 10 мг/сут) и тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) в связи с более быстрым началом действия и более выраженным антиагрегантным эффектом (Класс I, Уровень доказательности B). При отсутствии данных препаратов или наличии противопоказаний рекомендовано применение клопидогрела (Класс I, Уровень доказательности C).

Консорциум по клиническому внедрению фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC) рекомендует как можно более раннее проведение генотипирования CYP2C19 у пациентов с экстренными показаниями к ЧКВ. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией от 2013 г. уточняется, что эти рекомендации относятся только к пациентам с ОКС и пациентам, которым будет проводиться ЧКВ, особенно при наличии высокого риска развития тромбоза стента [52]. Целесообразность проведения генотипирования CYP2C19 у пациентов без ОКС и/или ЧКВ не подтверждена.

В настоящее время генетическое тестирование по CYP2C19*2, *3, *17 и другим аллельным вариантам можно провести в различных лабораториях. Однако на получение результатов уходит от нескольких дней до недели, что совершенно неприемлемо в экстренных ситуациях. Относительно недавно появились портативные экспресс-анализаторы. Для оценки способности портативного экспресс-анализатора определять генетический статус пациента по CYP2C19*2, а также оценки возможного преимущества генетически детерминированной антиагрегантной терапии J.D. Roberts et al. [53] провели проспективное рандомизированное исследование RAPID GENE. На основании полу-

ченных результатов авторы заключили, что генетическое тестирование после ЧКВ с помощью портативного анализатора – это эффективный метод для определения носительства CYP2C19*2, и смена клопидогрела на празугрел у носителей аллеля *2 CYP2C19 снижает остаточную реактивность тромбоцитов.

Заключение

Основная цель оценки функции тромбоцитов – идентифицировать пациента с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и получить возможность скорректировать терапию для снижения риска развития таких сердечно-сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда и тромбоз стента. Генотипирование, в свою очередь, позволяет определить, кто находится в зоне риска высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии, но не заменяет оценку функции тромбоцитов.

Несмотря на то что в настоящее время имеется значительное количество доказательств о влиянии носительства аллеля CYP2C19 с утратой функции на фармакогенетику и фармакодинамику клопидогрела, изолированное генотипирование не может быть рекомендовано для оценки эффективности и смены антиагрегантной терапии.

Напротив, генотипирование в сочетании с оценкой функции тромбоцитов может помочь определить лучшую стратегию, главным образом в случае гомозиготного носительства CYP2C19*2 у пациентов с высоким риском развития осложнений после ЧКВ. Тем не менее в настоящий момент мы не имеем клинических доказательств, подтверждающих преимущество генетически детерминированной терапии или повышения дозировки антиагрегантной терапии. Дальнейшие проспективные исследования должны определить, могут ли данные стратегии привести к оптимальному соотношению «риск-польза» и быть экономически эффективными в общей по-

пуляции или в определенных группах пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий.

Литература

1. *Pena A., Collet J.P., Hulot J.S.* et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*. 2009; 119 (21): 2854–7.
2. *Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., Pan H.C., Peto R.* et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9497): 1607–21.
3. *Steinhuibl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J.*; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (19): 2411–20.
4. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P.* et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005; 294 (10): 1224–32.
5. *Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L., Watala C., Filipiak K., Budaj A.* et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (4): 426–35.
6. *Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Harmsze A.M., Hackeng C.M., ten Berg J.M.* High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011; 97 (12): 983–90.
7. *Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A.* Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6 (12): 2027–45.
8. *Geisler T., Kapp M., Göhring-Frischholz K., Daub K., Dösch C., Bigalke B.* et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*. 2008; 94 (6): 743–7.
9. *Frelinger A.L. 3rd, Michelson A.D., Wiviott S.D., Trenk D., Neumann F.J., Miller D.L.* et al. Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade con-

- tributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y₁₂ blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (2): 219–26.
10. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., Lillie E., Manoukian S.V., Berger P.B. et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y₁₂ assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation.* 2011; 124 (10): 1132–7.
 11. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., Kastrati A., Angiolillo D.J., Müller U. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (38. Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (24): 2159–64.
 12. Trenk D., Zolk O., Fromm M.F. et al. Personalizing antiplatelet therapy with clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92: 476–85.
 13. FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
 14. Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combalbert J., Picard C., Maffrand J.P. et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (5): 891–6.
 15. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., Farid N.A., Okazaki O. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug. Metab. Dispos.* 2010; 38 (1): 92–9.
 16. Scott S.A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R., Hulot J.S., Thorn C.F., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet. Genomics.* 2012; 22 (2): 159–65.
 17. Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2011; 90 (2): 328.
 18. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Под ред. Кукес В.Г., Бочкова Н.П. М.; 2007.
 19. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J. et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (9): 1640–6.
 20. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006; 108: 2244–7.
 21. Umemura K., Furuta T., Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1439–41.
 22. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 354–62.
 23. Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J., Payne C.D., Farid N.A., Ernest C.S. 2nd et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2429–36.
 24. Simon T., Bhatt D.L., Bergougnan L., Farenc C., Pearson K., Perrin L. et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 90: 287–95.
 25. Varenhorst C., James S., Erlinge D. et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1744–52.
 26. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 806–11.
 27. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 2009; 302: 849–57.
 28. Hochholzer W., Trenk D., Fromm M.F. et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2427–34.
 29. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 916–22.
 30. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010; 376: 1320–8.
 31. Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., Григорян М.В., Кубова М.Ч. Реактивность тромбо-

- цитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты. *Креативная кардиология*. 2013; 2: 15–27.
32. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., Antman E.M., Bliden K. 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: 1821–30.
 33. Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D., Casas J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306: 2704–14.
 34. Shuldiner A.R., Vesely M.R., Fisch A. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 1482.
 35. Mega J.L., Topol E.J., Sabatine M.S. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 1482–3.
 36. Siasos G., Tousoulis D., Stefanadis C. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 1483–4.
 37. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79 (1): 103–13.
 38. Frère C., Cuisset T., Gaborit B., Alessi M.C., Hulot J.S. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (8): 1409–11.
 39. Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1685–93.
 40. Harmsze A.M., van Werkum J.W., Hackeng C.M., Ruven H.J., Kelder J.C., Bouman H.J. et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet. Genomics*. 2012; 22 (3): 169–75.
 41. Li Y., Tang H.L., Hu Y.F., Xie H.G. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (2): 199–206.
 42. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. et al. Impact of p-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 486–501.
 43. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 363–75.
 44. Luo M., Li J., Xu X. et al. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2012; 129: 754–9.
 45. Bouman H.J., Schoömig E., van Werkum J.W. et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat. Med.* 2011; 17: 110–6.
 46. Sibbing D., Koch W., Massberg S. et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1605–13.
 47. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 429–36.
 48. Reny J.L., Combescure C., Daali Y. et al. Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J. Thrombos. Haemostas.* 2012; 10: 1242–51.
 49. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011; 82 (4): E266–E355.
 50. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
 51. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Lundqvist C.B., Borger M.A. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569–619.
 52. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., Mega J.L., Roden D.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94 (3): 317–23.
 53. Roberts J.D., Wells G.A., Le May M.R., Labinaz M., Glover C., Froeschl M. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012; 379 (9827): 1705–11.

References

1. Pena A., Collet J.P., Hulot J.S. et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*. 2009; 119 (21): 2854–7.
2. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., Pan H.C., Peto R. et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collabo-

- rative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9497): 1607–21.
3. *Steinhuyl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J.*; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (19): 2411–20.
 4. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P.* et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005; 294 (10): 1224–32.
 5. *Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L., Watala C., Filipiak K., Budaj A.* et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (4): 426–35.
 6. *Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Harmsze A.M., Hackeng C.M., ten Berg J.M.* High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011; 97 (12): 983–90.
 7. *Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A.* Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6 (12): 2027–45.
 8. *Geisler T., Kapp M., Göhring-Frischholz K., Daub K., Dösch C., Bigalke B.* et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*. 2008; 94 (6): 743–7.
 9. *Frelinger A.L. 3rd, Michelson A.D., Wiviott S.D., Trenk D., Neumann F.J., Miller D.L.* et al. Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade contributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y12 blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (2): 219–26.
 10. *Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S., Lillie E., Manoukian S.V., Berger P.B.* et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation*. 2011; 124 (10): 1132–7.
 11. *Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., Kastrati A., Angiolillo D.J., Müller U.* et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (38. Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 59 (24): 2159–64.
 12. *Trenk D., Zolk O., Fromm M.F.* et al. Personalizing antiplatelet therapy with clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92: 476–85.
 13. FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
 14. *Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combalbert J., Picard C., Maffrand J.P.* et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (5): 891–6.
 15. *Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., Farid N.A., Okazaki O.* et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug. Metab. Dispos.* 2010; 38 (1): 92–9.
 16. *Scott S.A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R., Hulot J.S., Thorn C.F., Altman R.B., Klein T.E.* PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet. Genomics*. 2012; 22 (2): 159–65.
 17. *Scott S.A.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2011; 90 (2): 328.
 18. *Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'yev I.V., Kukes V.G.* Clinical pharmacogenetics. Eds. Kukes V.G., Bochkova N.P. Moscow; 2007 (in Russian).
 19. *Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J.* et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (9): 1640–6.
 20. *Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C.* et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006; 108: 2244–7.
 21. *Umamura K., Furuta T., Kondo K.* The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1439–41.
 22. *Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D.* et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 354–62.

23. Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J., Payne C.D., Farid N.A., Ernest C.S. 2nd et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2429–36.
24. Simon T., Bhatt D.L., Bergougnan L., Farenc C., Pearson K., Perrin L. et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 90: 287–95.
25. Varenhorst C., James S., Erlinge D. et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1744–52.
26. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 806–11.
27. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 2009; 302: 849–57.
28. Hochholzer W., Trenk D., Fromm M.F. et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2427–34.
29. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 916–22.
30. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010; 376: 1320–8.
31. Golukhova E.Z., Ryabinina M.N., Bulayeva N.I., Grigoryan M.V., Kubova M.Ch. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Kreativnaya kardiologiya.* 2013; 2: 15–27 (in Russian).
32. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., Antman E.M., Bliden K. 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: 1821–30.
33. Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D., Casas J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306: 2704–14.
34. Shuldiner A.R., Vesely M.R., Fisch A. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1482.
35. Mega J.L., Topol E.J., Sabatine M.S. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1482–3.
36. Siasos G., Tousoulis D., Stefanadis C. CYP2C19 genotype and cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 1483–4.
37. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79 (1): 103–13.
38. Frère C., Cuisset T., Gaborit B., Alessi M.C., Hulot J.S. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (8): 1409–11.
39. Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1685–93.
40. Harmsze A.M., van Werkum J.W., Hackeng C.M., Ruven H.J., Kelder J.C., Bouman H.J. et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22 (3): 169–75.
41. Li Y., Tang H.L., Hu Y.F., Xie H.G. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (2): 199–206.
42. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. et al. Impact of p-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 486–501.
43. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 363–75.
44. Luo M., Li J., Xu X. et al. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2012; 129: 754–9.
45. Bouman H.J., Schoömig E., van Werkum J.W. et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat. Med.* 2011; 17: 110–6.
46. Sibbing D., Koch W., Massberg S. et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1605–13.
47. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing

- elective coronary stent placement. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 429–36.
48. *Reny J.L., Combescure C., Daali Y.* et al. Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J. Thrombos. Haemostas.* 2012; 10: 1242–51.
49. *Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B.* et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011; 82 (4): E266–E355.
50. *Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H.* et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
51. *Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Lundqvist C.B., Borger M.A.* et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569–619.
52. *Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., Mega J.L., Roden D.M.* et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94 (3): 317–23.
53. *Roberts J.D., Wells G.A., Le May M.R., Labinaz M., Glover C., Froeschl M.* et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2012; 379 (9827): 1705–11.