

УДК 615.03+575



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Б.И. Кантемирова¹, Е.А. Орлова¹, О.С. Полунина¹, Е.Н. Чернышева¹, М.А. Абдуллаев¹, Д.А. Сычев²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

414000, Россия, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Получено 10.11.2020

Принята к печати 25.12.2020

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной инвалидности и смертности населения во всем мире. Повышенное тромбообразование является пусковым моментом развития различных ССЗ и их осложнений, в связи с чем, терапия ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов всегда является патогенетически обоснованной и жизненно необходимой. Однако, по разным данным, у 10-25% пациентов, получающих клопидогрел, отмечается «резистентность» к антиагрегантной терапии. Причины формирования резистентности до сих пор не ясны. общепризнанной, стандартной методики определения резистентности к антиагрегантам не существует. Кроме того, нет методологических подходов по выявлению пациентов с невосприимчивостью к антиагрегационным препаратам и стандартизованных схем коррекции низкой чувствительности к ним.

Цель. Целью написания данного обзора было резюмировать имеющиеся результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению вопросов эффективности и безопасности назначения антитромбоцитарных препаратов с позиции генетической предрасположенности к изменению их метаболизма.

Материалы и методы. Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников за период 1996–2020 гг., размещенных в электронных базах данных: pharmpkb.org; PubMed; Scopus; Web of Science Core Collection; Elibrary. Поисковые запросы – «генетические особенности+антиагрегационная терапия+этнические группы», «CYP2C19+клопидогрел+эффективность антитромбоцитарной терапии»; «ретромбоз стента+полиморфизм CYP2C19+ остаточная реактивность тромбоцитов» и «полиморфизм CYP2C19+этнические группы+резистентность к клопидогрелу» как в русском, так и английском эквиваленте.

Результаты. Проблема формирования резистентности к антиагрегационным препаратам в настоящее время изучена недостаточно. Наиболее проработанным вопросом является изучение влияния носительства полиморфных аллелей гена CYP2C19 на остаточную реактивность тромбоцитов, у пациентов получающих двойную антиагрегационную терапию, включающую клопидогрел. Анализ открытых литературных источников, в целом, свидетельствует о наличии статистически значимой ассоциативной связи между носительством медленных аллелей гена CYP2C19 и остаточной реактивностью тромбоцитов, клинически проявляющуюся тромбозом и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Частота встречаемости полиморфного носительства гена CYP2C19 варьирует в разных этнических группах, поэтому не может быть экстраполирована на отдельные субъекты, отличающиеся этническим разнообразием.

Заключение. Для разработки превентивных и предиктивных мер по преодолению резистентности к антиагрегантам, а также методологических подходов к персонализированному назначению препаратов этой группы, требуются дальнейшие исследования, с расширением поиска причин и изучением участия других генов системы цитохрома P450.

Ключевые слова: антиагреганты; клопидогрел; фармакогенетика; этнические группы; резистентность к антиагрегантной терапии

Список сокращений: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССП – сердечно-сосудистая патология; ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; АСК – ацетилсалициловая кислота; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Б.И. Кантемирова, Е.А. Орлова, О.С. Полунина, Е.Н. Чернышева, М.А. Абдуллаев, Д.А. Сычев. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):392-404. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404

© Б.И. Кантемирова, Е.А. Орлова, О.С. Полунина, Е.Н. Чернышева, М.А. Абдуллаев, Д.А. Сычев, 2020

For citation: B.I. Kantemirova, E.A. Orlova, O.S. Polunina, E.N. Chernysheva, M.A. Abdullaev, D.A. Sychev. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):392-404. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404

PHARMACOGENETIC BASES OF INDIVIDUAL SENSITIVITY AND PERSONALIZED ADMINISTRATION OF ANTIPLATELET THERAPY IN DIFFERENT ETHNIC GROUPS

B.I. Kantemirova¹, E.A. Orlova¹, O.S. Polunina¹, E.N. Chernysheva¹, M.A. Abdullaev¹, D.A. Sychev²

¹Astrakhan State Medical University

121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia 414000

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMA CPE)

Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Received 10 Nov 2020

Accepted 25 Dec 2020

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of disability and mortality worldwide. Increased thrombosis is the trigger point for the development of various CVDs and their complications, and therefore, therapy with P2Y₁₂-receptor inhibitors is always pathogenetically justified and vital. However, according to the various data, 10-25% of patients treated with clopidogrel have "resistance" to antiplatelet therapy. The causes for the formation of resistance are still not clear. There is no generally accepted, standard methodology for determining resistance to antiplatelet agents. In addition, there are no methodological approaches to identify the patients with resistance to antiplatelet drugs, and standardized schemes for correcting a low sensitivity to these drugs.

The aim of this review was to summarize the available results of foreign and domestic studies devoted to the investigation of the effectiveness and safety problems of antiplatelet drugs administration from the point of view of the genetic predisposition to changes in their metabolism.

Materials and methods. For the review, the following information from scientific literature represented in open and accessible sources for the period of 1996-2020, was used: pharngkb.org, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Elibrary. Search queries – "Genetic features+antiplatelet therapy+ethnic groups", "CYP2C19+clopidogrel+antiplatelet therapy effectiveness"; "Stent retrombosis+CYP2C19 polymorphism+ residual platelet reactivity" and "CYP2C19 polymorphism+ethnic groups+clopidogrel resistance" in both Russian and English equivalents. All these data are placed in electronic databases.

Results. Currently, the problem of the resistance formation to antiplatelet drugs is studied insufficiently. The best thought-out issue is the research of the effect of the polymorphic alleles carriage of the CYP2C19 gene on the residual platelet reactivity in the patients administrated with dual antiplatelet treatment, including clopidogrel. In general, the analysis of open literature sources indicates the presence of a statistically significant association between the carrier of slow alleles of the CYP2C19 gene and the residual platelet reactivity, clinically manifested by thrombosis and adverse cardiovascular events. The occurrence frequency of polymorphic carriage of the CYP2C19 gene varies in different ethnic groups, so it cannot be extrapolated to individual subjects, peculiar in the ethnic diversity.

Conclusion. To develop preventive and predictive measures aimed at overcoming resistance to antiplatelet agents, as well as working out methodological approaches to personalized prescription of this group drugs, a further investigation with the expansion of the search for causes and the study of the other genes participation of the cytochrome P450 system, is required.

Keywords: antiplatelet agents; clopidogrel; pharmacogenetics; ethnic groups; resistance to antiplatelet therapy

Abbreviations: CVD – cardiovascular diseases; CVC – cardiovascular pathology; PCI – percutaneous coronary intervention; ASA – acetylsalicylic acid; CVD – cardiovascular complication; MI – myocardial infarction; ACS – acute coronary syndrome; CHD – coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Современный мир охватила эпидемия инфекционных и неинфекционных заболеваний [1]. Ведущей причиной смертности и инвалидности населения в настоящее время являются сердечно – сосудистые заболевания (ССЗ). В Российской Федерации на 100 тысяч взрослого населения патология системы кровообращения диагностирована у 27355,3 человек, в качестве причины смерти заболевания сердечно-сосудистой системы составляют 56,8% [2].

Сердечно – сосудистая патология (ССП) существенно нарушает привычный образ жизни пациентов, способствует инвалидизации и меди-

ко-социальной дизадаптации. Роль избыточного функционирования тромбоцитов в патогенезе сердечно – сосудистых осложнений во многом является определяющей, поскольку системность микроциркуляторных нарушений влечет за собой дальнейшие, более необратимые последствия. В связи с чем патогенетическая, антиагрегантная терапия ССЗ осуществляется длительно, при этом обязательными условиями ее проведения являются эффективность и безопасность.

В клинической практике довольно часто приходится наблюдать пациентов с отсутствием восприимчивости даже к двойной антиагрегационной

терапии. У таких больных развиваются серьезные сердечно-сосудистые события: внезапная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт, нестабильная стенокардия и тромбоз стента, который может быть повторным после проведения чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3].

Отсутствие эффекта на терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) встречается, в среднем, у 54,8% больных, и у 10–25% пациентов, получающих клопидогрел [4–6]. Как показывают многочисленные отечественные и зарубежные исследования риск развития инфаркта миокарда (ИМ), эпизодов нестабильной стенокардии, ишемического инсульта у пациентов с резистентностью к антитромбоцитарной терапии в 2,5–3,5 раза выше, чем у пациентов к ней чувствительных. Проведенные исследования демонстрируют различную этническую чувствительность к клопидогрелу, обусловленную вариабельностью частоты встречаемости медленных аллелей гена CYP2C19.

В связи с чем, изучение генетических причин развития резистентности в различных этнических группах, на наш взгляд, имеет перспективное научно-практическое значение.

ЦЕЛЬ. Резюмировать имеющиеся результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению вопросов эффективности и безопасности назначения антитромбоцитарных препаратов с позиции генетической предрасположенности к изменению метаболизма назначаемых средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обзора использовали сведения научной литературы из открытых и доступных источников за период 1996–2020 гг., размещенных в электронных базах данных: pharmsgkb.org; PubMed; Scopus; Web of Science Core Collection; Elibrary. Поиск запросы: «генетические особенности+антиагрегационная терапия+этнические группы»; «CYP2C19+клопидогрел+эффективность антитромбоцитарной терапии»; «ретромбоз стента+полиморфизм CYP2C19+остаточная реактивность тромбоцитов»; «полиморфизм CYP2C19+этнические группы+резистентность к клопидогрелу» как в русском, так и английском эквиваленте.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм клопидогрела

Наиболее часто в качестве антитромбоцитарной терапии назначают клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Клопидогрел является пролекарством, что требует его трансформации в печени до активного метаболита, способного оказать

деагрегационный эффект. Всасывание препарата в кишечнике происходит с участием Р-гликопротеина, синтез которого регулируется геном MDR1 (ABCB1). В случае носительства полиморфных аллелей гена ABCB1 (аллели СС, СТ, ТТ) активность клопидогрела при его абсорбции может меняться [7]. Примерно 85% всосавшегося препарата под действием ферментов печени дезактивируются, в то время как 15% при участии изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19, превращаются в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел (тиолактон). Далее из промежуточного неактивного метаболита, преимущественно при участии CYP2C19, образуется активное соединение R130964, которое ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством необратимой блокады АДФ P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов. Наиболее изученным является носительство полиморфных аллелей CYP2C19, связанных с полной утратой или снижением функции фермента, при которых образования активного метаболита клопидогрела не происходит [8–10]. Участие других ферментов цитохрома P450 требует дальнейшего глубокого изучения и систематизации.

Методами генетической идентификации обнаружен ряд аллелей, связанных с изменением активности фермента CYP2C19: полной потерей, например CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5, CYP2C19*6, CYP2C19*7, CYP2C19*8; со снижением активности, например CYP2C19 * 9, CYP2C19 * 11, CYP2C19 *13; или повышением активности – CYP2C19*17. В случае утраты или потери функции фермента CYP2C19, образование активных метаболитов клопидогрела не происходит, что клинически может проявиться активацией процесса тромбообразования. В случае носительства полиморфного аллеля, ответственного за быструю скорость метаболических реакций, у ряда индивидуумов могут наблюдаться нежелательные побочные эффекты, связанные с чрезмерной дезагрегационной активностью, например, различной степени выраженности геморрагии [11].

Опыт исследователей из других стран

Зарубежные фармакокинетические и фармакодинамические исследования продемонстрировали широкую вариабельность концентрации активного метаболита клопидогрела и изменчивость подавления функции тромбоцитов после приема клопидогрела в стандартной дозе. Имеются значительные отличия в распределении полиморфных аллелей CYP2C19. Причем отличия касаются как отдельных индивидуумов, так и этнических популяций, проживающих на определенных территориях [12–14].

Таблица 1 – Сводные сведения по проведенному анализу литературных источников

Страна	Вид исследования	Краткие результаты/выводы	Ссылка на источник литературы
США	Рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем (оценка реактивности с помощью анализа Verify Now – влияние на тромбоз и безопасность [GRAVITAS]) 2214 пациентов с высокой реактивностью на лечение через 12–24 часа после ЧКВ, со стентами, в 83 центрах в Северной Америке в период с июля 2008 по апрель 2010 года.	Установлено, что проблема резистентности к клопидогрелу не решается увеличением дозы препарата. Необходимо генетическое тестирование на предмет носительства полиморфных аллелей гена CYP2C19 2*;3* с потерей функциональной активности фермента	[15]
США	Общегеномное, ассоциативное исследование реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших клопидогрел (GWAS). В исследовании приняли участие 2750 человек европейского происхождения, чьи ДНК были генотипированы.	Ответ на клопидогрел имеет значительную вариабельность. Исследование GWAS не выявило ни одного другого SNP, кроме CYP2C19*2, чье бы значение достигло общегеномной значимости.	[21]
США	Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование антиагрегантной терапии, с учетом ассоциации генотипа CYP2C19 и фактических клинических данных	Разработанный документ представляет собой обновление руководства Консорциума по клиническому использованию результатов тестирования генотипа CYP2C19 для пациентов, нуждающихся в антитромбоцитарной терапии. Документ свидетельствует о наличии межиндивидуальной, межэтнической вариабельности распределения частот полиморфных аллелей CYP2C19	[32]
ВЕЛИКО-БРИТАНИЯ	Ассоциативное клиническое исследование с 1.04.1996 года по 1.04.2008 года 259 молодых пациентов (в возрасте <45 лет)	Генетический вариант CYP2C19*2 является основным фактором, определяющим прогноз у молодых пациентов, получающих лечение клопидогрелом, после инфаркта миокарда.	[22]
ВЕЛИКО-БРИТАНИЯ	Общегеномное, ассоциативное клиническое наблюдение у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и без подъема ST (n=2208 человек), получавших клопидогрел	Пациенты – носители двух аллелей гена CYP2C19 *2;*3 были более подвержены риску развития «конечной точки», чем в группе пациентов без полиморфного носительства	[23]
ПОЛЬША	Позиционный документ рабочей группы по устойчивости к антитромбоцитарным препаратам, назначенной секцией сердечно-сосудистых вмешательств польского кардиологического общества, одобренный рабочей группой по тромбозам европейского кардиологического общества (включаящий 91 источник)	Исследования доказали значительную межиндивидуальную, этническую чувствительность к клопидогрелу. Кроме того, изучены полиморфизмы в генах Р-гликопротеина и пуринергического рецептора P2Y12 (рецептора для действия клопидогрела) и их роли в реактивности клопидогрела. Был сделан вывод о том, что рассмотрение генотипа ABCB1 в дополнение к CYP2C19 позволяет лучше предсказать формирование резистентности клопидогрелу.	[16]
ГЕРМАНИЯ	В 2008 году в Германии у 797 пациентов был изучен 2C19 681G> полиморфизм цитохрома P450 и феномен высокой реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела.	Установлено, что носители полиморфных, нефункциональных аллелей CYP2C19 ассоциированы с повышенной остаточной активностью тромбоцитов и неблагоприятным клиническим исходом планового ЧКВ в течение первого года.	[37]
КИТАЙ	Общегеномное, ассоциативное клиническое исследование с изучением влияния носительства полиморфных аллелей CYP2C19*2, ABCB1 и PON1 на фармакодинамику клопидогрела и клинические исходы у 670 китайских пациентов после ЧКВ.	Результаты свидетельствуют об этнической специфичности распространенности аллеля CYP2C19*2. Частота встречаемости CYP2C19*2 у китайцев выше, чем у европеоидов, поэтому случаев неэффективности антитромбоцитарной терапии и применения ЧКВ в китайской этнической группе сопоставимо больше.	[34]

Страна	Вид исследования	Краткие результаты/выводы	Ссылка на источник литературы
КИТАЙ	Сравнительный анализ встречаемости частот полиморфного носительства CYP2C19 по сравнению с кавказскими и восточными этническими группами	Анализ генотипов CYP2C19 у 107 тайцев показал, что частоты аллелей для CYP2C19*1, CYP2C19*2 и CYP2C19*3 имеют этническую специфичность в распределении. Частоты дефектных аллелей CYP2C19 у тайцев, особенно CYP2C19*3, были ниже, чем в других восточных популяциях.	[36]
ЯПОНИЯ	Ассоциативное клинико-фармакогенетическое обследование 114 пациентов, перенесших ЧКВ	Авторы пришли к выводу, что не только межиндивидуальное различие в носительстве полиморфных аллелей CYP2C19 в японской популяции влияет на чувствительность к клопидогрелу, но и уровень гиперлипидемии. Авторами разработан многофакторный алгоритм прогноза индивидуального ответа на терапию клопидогрелом.	[29]
ЮЖНАЯ КОРЕЯ	В мета-анализ были включены 16 проспективных когортных исследований, включающих 7 035 пациентов, несущих ≥ 1 аллель CYP2C19 LOF (потеря функции), и 13750 пациентов с генотипом дикого типа	Стратифицированный анализ по этнической принадлежности исследуемой популяции показал более высокие шансы неблагоприятных клинических событий в азиатской популяции с вариантами LOFCYP2C19 (или 1,89, 95% ДИ 1,32-2,72) по сравнению с Западной популяцией (или 1,28, 95% ДИ 1,00-1,64).	[33]
ИСПАНИЯ	Сравнительное изучение частоты встречаемости полиморфных генов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 в этнических группах испанцев (n=282) и эквадорских метисов (n=297)	Установлена этническая специфичность в распределении частот встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19. Частота аллелей CYP2C19*17 была выше у эквадорцев, чем у испанцев ($P < 0,001$), а частота CYP2C19*3 была одинаковой в изучаемых группах. Выявлялась более высокая активность CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 у метисов-эквадорцев в отличие от испанцев.	[40]
КАНАДА	Исследован CYP2C19-ассоциированный полиморфизм мефенитоина в популяции инуитов, проживающих в Канаде (n=152)	Установлена этническая специфичность в распределении частот встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19. Полиморфизм CYP2C19*2 в этой этнической группе не обнаружен. По частоте фенотипов и по молекулярной основе полиморфизма канадские инуиты близки к кавказским, а не к азиатским этническим группам.	[41]
ХОРВАТИЯ	Генотипированы 200 образцов крови для изучения распространенности аллельных вариантов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 в хорватской этнической группе	Для CYP2C19 наиболее частыми аллелями были CYP2C19*1 и CYP2C19*2, с частотами 0,85 и 0,15. Частоты встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19 в хорватской этнической группе оказались сопоставимы со среднеевропейскими и средиземноморскими популяциями	[43]
СИНГАПУР	Исследована функциональная значимость SNP CYP2C19*2, *3, *17 и у азиатских пациентов, получавших лечение клопидогрелом, и распространенность функционально значимых полиморфизмов среди 300 китайцев, малайцев и азиатских индийцев.	Установлены межэтнические различия в распределении частот генотипов CYP2C19. Для изучения ответа на клопидогрел предложено исследовать полиморфизмы CYP2C19*2 и *3, но не *17 у китайцев, и полиморфизмы CYP2C19*2 и *17, но не *3 у индийцев. У малайцев должны быть генотипированы все три полиморфизма	[45]
РОССИЯ	Сравнительно оценена частота встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19 у пациентов центральной части России и Сибири	Выявлена межэтническая вариабельность распределения полиморфных аллелей гена CYP2C19	[47]
РОССИЯ	Определена частота встречаемости полиморфных аллелей генов метаболизма и транспортных белков в трех этнических группах Дагестана	Выявлена межэтническая вариабельность распределения полиморфных аллелей гена CYP2C19	[14]

Страна	Вид исследования	Краткие результаты/выводы	Ссылка на источник литературы
РОССИЯ	Проведена работа по оценке влияния полиморфизмов генов CYP2C19, ABCB1 и низкой активности изофермента CYP3A4 на развитие осложнений после имплантации стента у пациентов с ОКС	Отмечалась повышенная лабораторная резистентность к клопидогрелу (PRU>208) у носителей полиморфных аллелей CYP2C19*2: 53,8 % против 16,2 %, что, однако, не повлияло на частоту тромбоза стента.	[49]
РОССИЯ	Было проведено клиническое наблюдение в течение 18 месяцев и генетическое тестирование 399 больных с ССП	Статистически значимой зависимости между уровнем остаточной реактивности тромбоцитов и носительством полиморфных маркеров гена CYP2C19 обнаружено не было.	[50]
РОССИЯ	Изучена распространенность аллельных вариантов гена CYP2C19*1, *2, *3, *17 у пациентов, получающих клопидогрел – представителей Западно-Сибирского и Дальневосточного регионов	В зависимости от степени агрегации тромбоцитов были выделены группы пациентов с различной чувствительностью к клопидогрелу.	[51]

Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, контролируемое исследование GRAVITAS, позволило сделать несколько существенных выводов, необходимых для разработки адресной стратегии антиагрегантной терапии. Во-первых, было установлено, что нет никакой пользы от употребления двойной дозы клопидогрела пациентами, у которых реактивность тромбоцитов резко повышается после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [15]. Во-вторых, исследование позволило расширить фармакогенетическое тестирование в отношении фермента CYP2C19. Было исследовано 1152 образца крови, изучено 40 полиморфизмов, в том числе CYP2C19*2, *3 *4, *5 *6, *7, *8, и *17; ABCB1 и PON1. Результаты, свидетельствовали, что пациенты с одним или двумя полиморфными аллелями гена CYP2C19, при котором теряется их функциональная активность вообще не реагируют на двойную дозу клопидогрела. Было выявлено 11-кратное увеличение риска устойчивого повышения реактивности тромбоцитов в течение 30 дней у пациентов – гомозиготных носителей гена CYP2C19 * 2, по сравнению с пациентами, которые имели функционально активный дикий тип гена. У гетерозигот также сохранялась высокая реактивность тромбоцитов – до 62% по сравнению с носителями дикого, быстрого аллеля [15].

В Польше Kuliczkowski W. с соавт. изучалась межличностная вариабельность ответа на оральный прием антитромбоцитарных препаратов. Был разработан позиционный документ рабочей группы по устойчивости к антитромбоцитарным препаратам, назначенный секцией сердечно-сосудистых вмешательств польского кардиологического общества, также одобренный рабочей группой по тромбозам Европейского кардиологического общества [16]. Позиционный документ объединил и обобщил все имеющиеся результаты исследований в области изучения атеротромбоза и позволил также констатировать высокий процент клинических неудач у пациентов, получающих двойную дезагрегационную

терапию, что предопределило актуальность поиска индивидуальных генетических причин резистентности к антиагрегационным препаратам. Проведены исследования, доказавшие значительную межличностную, этническую чувствительность к клопидогрелу. Основной причиной снижения продукции активных метаболитов препарата были генетические изменения в ферментах CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19. Комплексно изучались полиморфизмы в генах Р-гликопротеина и пуринергического рецептора P2Y12 (рецептора для действия клопидогрела) и их роли в реактивности клопидогрела. Был сделан вывод о том, что рассмотрение генотипа ABCB1 в дополнение к CYP2C19 позволило лучше предсказать формирование резистентности к клопидогрелу.

CYP2C19*2 встречался наиболее часто у Кавказских, афроамериканских и азиатских народностей [17]. Частота встречаемости аллелей CYP2C19*2 в азиатских популяциях (~30%) оказалась значительно выше, чем у кавказцев (~13%) и афроамериканцев (18%) [18, 19]. В исследовании, проведенном Sorich Michael J. с соавт. была установлена связь между носительством аллеля потери функции CYP2C19 и основными сердечно-сосудистыми событиями. Причем частота ЧКВ значительно различалась в этнических группах европейцев и азиатов [20].

В общегеномном, ассоциативном исследовании реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших клопидогрел (GWAS), проводимом международным фармакогенетическим консорциумом (ICPC) также было показано, что ответ на клопидогрел имеет значительную вариабельность. При этом, по мнению авторов, аллели потери функции CYP2C19 составляют лишь определенную часть в структуре причин низкого ответа на препарат. В исследовании приняли участие 2750 человек европейского происхождения, чьи ДНК были генотипированы. Исследование GWAS не выявило ни одного другого SNP, кроме CYP2C19*2, чье бы значение достигло общегеномной значимости.

В то же время в подгруппах ишемической болезни сердца, чрескожного коронарного вмешательства и острого коронарного синдрома мутации в SCOS5P1, CDC42BPA и CTRAC1 показали общегеномную значимость в ассоциативной связи с возникновением сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, что требует осмысления и дальнейших исследований в этом направлении [21].

Выявлена ассоциация между генотипом CYP2C19 и фактом «конечной точки» в виде сердечно-сосудистой смерти, не фатального инфаркта миокарда у молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получающих клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Оказалось, что у пациентов – носителей CYP2C19*2 (28%) риск повтора острого коронарного события в течение первого года оказался в несколько раз выше, чем у пациентов-носителей дикого генотипа. Причем авторы позиционировали полиморфизм генотипа CYP2C19, как единственно значимый предиктор первичного результата в этой популяции пациентов [22].

В Англии проведено исследование у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и без подъема ST (n=2208 человек), получавших клопидогрел [23]. Всем пациентам было проведено генотипирование по следующим генам – CYP2C19; CYP3A5; ABCB1; P2Y12, P2RY12; ITGB3 (IIB-IIIa рецептор). Для CYP2C19 были изучены частоты встречаемости аллелей CYP2C19*2, *3, *4 и *5. В этом исследовании использовался критерий – «конечная точка» или первичный результат, который включал смерть от любой причины (инсульты, инфаркты миокарда, тромбозы стентов и пр.) в течении первого года после развития ИМ. В группе пациентов с наличием сердечно-сосудистых событий и осложнений достоверно выше (чем в группе без «конечной точки») отмечалась частота однонуклеотидных полиморфизмов в генах CYP3A5, P2RY12 и ITGB3. Пациенты – носители двух аллелей гена CYP2C19 были более подвержены риску развития «конечной точки», чем в группе пациентов без полиморфного носительства [23].

Исследовательская группа под руководством Sibbing D., Stegherr J., Latz W. провели обследование 772 пациентов, стентированных и получающих двойную антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелом. Все пациенты получали клопидогрел 600-мг в виде нагрузочной дозы и поддерживающей дозы – 75 мг/сут. Были генотипированы аллели CYP2C19*1 и *2. Первичная конечная точка или вероятный тромбоз стента определялись в течение 6 месяцев после его установки. Оказалось, что у пациентов, несущих по крайней мере один вариант аллеля CYP2C19*2 риск развития повторного тромбоза был гораздо выше, чем у пациентов, носителей функционально-активных аллелей [24].

Другими рандомизированными, контролируруемыми исследованиями было доказано, что пациенты, которым было проведено ЧКВ и получающие

клопидогрел 300 мг в виде нагрузочной дозы с последующей поддерживающей дозой 75 мг/сут, имели более высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (смерти от сердечно-сосудистых причин) и повторного тромбоза стента, в случае носительства полиморфных генов, кодирующих CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A5, CYP3A4 и CYP1A2. Причем было установлено, что наиболее выраженной являлась взаимосвязь между носительством полиморфных аллелей изофермента CYP2C19 и летальным исходом [25, 26].

Проблемой поиска причин развития резистентности к клопидогрелу занимались в Португалии. Согласно приведенным исследованиям пациенты с носительством CYP2C19*2 и *17 имели более плохой среднесрочный прогноз ишемических событий по сравнению с другими диплотипами, что также отражает специфичность в установлении ассоциативных связей с клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Отдельные исследования были посвящены изучению полиморфизма Р-гликопротеина – гена ABCB1, ответственного за адсорбцию клопидогрела в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме. Так, было показано, что снижение концентрации клопидогрела после однократной дозы 300 или 600 мг было отмечено у пациентов, гомозиготных для варианта ABCB1 3435T аллеля [28].

В Японии Miura G. с соавт. проведено исследование, посвященное изучению генетических и негенетических факторов, ответственных за анти-тромбоцитарные эффекты клопидогрела у японских пациентов, перенесших имплантацию коронарного стента [29]. Были сделаны выводы, что частота полиморфного носительства CYP2C19 у японских пациентов близка к частоте встречаемости идентичных однонуклеотидных замен у азиатов. Исследователи связали анти-тромбоцитарные эффекты клопидогрела в устойчивом состоянии не только с генотипами CYP2C19, но и с несколькими негенетическими, модифицируемыми факторами, включающими дислипидемию. На основании собственных результатов исследования авторами был предложен многофакторный алгоритм прогноза индивидуального ответа на терапию клопидогрелом [29].

В фармакоэкономическом исследовании Jiang Minghuan, You Joyce H.S. были смоделированы пожизненные медицинские затраты, с учетом скорректированных по качеству лет жизни (QALYs) трех анти-тромбоцитарных схем назначения, у гипотетических 60-летних пациентов с ОКС после ЧКВ. При этом первая модель включала назначение клопидогрела в дозе 75 мг ежедневно, вторая – клопидогрела в дозе 225 мг ежедневно и третья модель предполагала универсальную альтернативную анти-тромбоцитарную терапию (prasugrel или ticagrelor). Математическим методом было показано, что терапия

клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно является экономически более эффективной только при распространенности среди населения аллелей CYP2C19 с потерей функции менее 2,6%, что объясняет актуальность и необходимость дальнейших популяционных генетических исследований [30].

В исследовании Hokimoto Seiji, Akasaka Tomonori с соавт. было выявлено, что одновременное применение эзомепразола с клопидогрелом не вызывает снижения антитромбоцитарной эффективности клопидогрела или повышение риска сердечно-сосудистых событий, причем независимо от генотипа CYP2C19. Данные результаты представляются интересными с научно-практической точки зрения, поскольку свидетельствуют о менее значимой роли модифицируемых факторов, таких как взаимодействие лекарственных препаратов, на эффективность антиагрегационной терапии [31].

В США были разработаны клинические рекомендации консорциума врачей по внедрению фармакогенетических исследований гена CYP2C19 в процесс терапии клопидогрелом [32]. Документ был разработан на основании фундаментальных исследований показавших, что аллели потери функции CYP2C19 нарушают образование активных метаболитов клопидогрела, что приводит к значительному снижению ингибирования тромбоцитов. Неэффективные аллели CYP2C19 повышают риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, получающих клопидогрел с ОКС, подвергающихся ЧКВ. Разработаны соответствующие показания для генотип-направленной антиагрегантной терапии CYP2C19 и уточнены рекомендации для конкретных аллелей CYP2C19.

Группа ученых Южной Кореи провела сравнительный мета-анализ полиморфизма гена CYP2C19 и риска неблагоприятных клинических исходов у больных ишемической болезнью сердца различных этнических групп, получавших клопидогрел [33]. В мета-анализ были включены 16 проспективных когортных исследований, включающих 7035 пациентов, несущих ≥ 1 аллель CYP2C19 LOF (потеря функции), и 13750 пациентов с генотипом дикого типа. Результаты исследований из центральной, восточной части Европы оказались идентичными, в то время как из западных стран оказались противоречивыми. Стратифицированный анализ по этнической принадлежности исследуемой популяции показал более высокие шансы неблагоприятных клинических событий в азиатской популяции с вариантами LOFCYP2C19 (или 1,89, 95% ДИ 1,32–2,72) по сравнению с Западной популяцией (или 1,28, 95% ДИ 1,00–1,64). Кроме того, носители ≥ 1 аллеля CYP2C19 LOF имели в 2 раза большую смертность и тромбоз стента по сравнению с гомозиготами дикого типа.

По мнению китайских исследователей Tang Xiao-Fang, Wang Jing, Zhang Jia-Hui и соавт., распростра-

ненность аллели CYP2C19*2 у китайцев выше, чем у европейцев, поэтому случаев неэффективности антитромбоцитарной терапии и применения ЧКВ в китайской этнической группе сопоставимо больше. Авторы изучали влияние носительства полиморфных аллелей CYP2C19*2, ABCB1 и PON1 на фармакодинамику клопидогрела и клинические исходы у 670 китайских пациентов после ЧКВ. Оказалось, что только аллели потери функции CYP2C19 оказывали дозозависимое влияние на фармакодинамику клопидогрела. При этом роль генотипов ABCB1 и PON1 в антитромбоцитарном эффекте клопидогрела установлена не была [34]. Проведены исследования касающиеся изучения активности клопидогрела у 183 китайских пациента с инсультом. После нагрузки клопидогрелом в дозе 300 мг и семи поддерживающих доз клопидогрела в дозе 75 мг оценивали функцию тромбоцитов. По результатам исследования установлено, что обе аллели CYP2C19 (*2 и *3) достоверно связаны с максимальной агрегацией тромбоцитов и низким ответом на клопидогрел [35]. В тайской популяции проведен сравнительный анализ встречаемости частот полиморфного носительства CYP2C19 по сравнению с кавказскими и восточными этническими группами [36]. Анализ генотипов CYP2C19 у 107 тайцев показал, что частоты аллелей для CYP2C19*1, CYP2C19*2 и CYP2C19*3 составили 0,71 (95% ДИ 0,65–0,77), 0,27 (95% ДИ 0,21–0,33) и 0,02 (95% ДИ 0,01–0,05) соответственно. Частоты дефектных аллелей CYP2C19 у тайцев, особенно CYP2C19*3, были ниже, чем в других восточных популяциях.

В 2008 году в Германии у 797 пациентов был изучен CYP2C19 681G> полиморфизм цитохрома P450 и феномен высокой реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Установлено, что носители полиморфных, нефункциональных аллелей CYP2C19 ассоциированы с повышенной остаточной активностью тромбоцитов и неблагоприятным клиническим исходом планового ЧКВ в течение первого года. Причем было выявлено, что остаточная агрегация тромбоцитов в исходном состоянии достоверно между генотипами не различалась [37].

В Польше группой ученых у 105 пациентов с ОКС, получавших ЧКВ, была изучена функция тромбоцитов. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев после ОКС. В течение первого года наблюдения у двух пациентов из 11, которые оказались носителями полиморфных аллелей 2*CYP2C19 отмечалось повторное развитие ОКС [38].

Подобные исследования проведены во Флоренции [39]. Оценивалась роль полиморфизма CYP2C19*2 в возникновении тромбоза стента (ST), или неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6-месячного наблюдения после ЧКВ с имплантацией стента, на фоне двойной антиагрегантной терапии. У пациентов с тромбозом стента или сочетанием тромбоза и внезапной смерти отмечена

более высокая распространенность носителей медленных аллелей CYP2C19.

Зарубежными исследователями проведено сравнительное изучение частоты встречаемости полиморфных генов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 в этнических группах испанцев (n=282) и эквадорских метисов (n=297). Были генотипированы образцы крови по аллелям CYP2C8*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 и CYP2C19*3, CYP2C19*17 [40]. Оказалось, что частота аллелей CYP2C19*17 была выше у эквадорцев, чем у испанцев (P<0,001), а частота CYP2C19*3 была одинаковой в этих двух популяциях (P>0,05). Другие аллельные варианты были обнаружены на значительно более низких частотах у эквадорцев, чем у испанцев (P<0,05). Выявлялась более высокая активность CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 у метисов-эквадорцев в отличие от испанцев, что, по мнению авторов может означать различия в требованиях к дозировке препаратов, метаболизируемых этими цитохромами, а также должно рассматриваться в исследованиях ассоциации аллелей и заболеваний [40].

Исследован CYP2C19-ассоциированный полиморфизм мефенитоина в популяции инуитов, проживающих в Канаде (n=152). Частота полиморфного аллеля CYP2C19*1, определенная у неродственных субъектов, составила 0,12 (95% ДИ: 0,07-0,17). CYP2C19*2 в этой этнической группе не обнаруживался. Был сделан вывод, что канадские инуиты напоминают кавказские, а не азиатские популяции, как по частоте фенотипов, так и по молекулярной основе полиморфизма [41].

Группой иранских ученых изучено влияние полиморфизма генов P2Y12, CYP3A5 и CYP2C19 на реактивность тромбоцитов в послеоперационном периоде. Все пациенты, вошедшие в исследование, получали за неделю до проведения ЧКВ аспирин в дозе 80–325 мг. После приема 600 мг клопидогрела через 2 часа, 24 часа и 30 дней после ЧКВ измеряли агрегацию тромбоцитов методом турбидиметрического агрегационного анализа с двумя различными концентрациями АДФ. В работе было показано, что максимальная невосприимчивость к клопидогрелу наблюдалась через 2 часа после приема нагрузочной дозы препарата. При этом ассоциативной связи между носительством полиморфных аллелей CYP2C19, CYP3A5 и P2Y12 и реактивностью клопидогрела в иранской популяции установлено не было, что свидетельствует, по мнению авторов, о большем влиянии на изменчивость ответа на клопидогрел негенетических, модифицируемых признаков [42].

В 2003 году в Хорватии были генотипированы 200 образцов крови для изучения распространенности аллельных вариантов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Частоты аллелей CYP2C9*1 (wt), CYP2C9*2 и CYP2C9*3 составляли 0,74, 0,165 и 0,095 соответственно. Для CYP2C19 наиболее частыми аллелями были CYP2C19*1 и CYP2C19*2, с частотами 0,85 и 0,15. Для

CYP2D6 наиболее частыми аллелями были CYP2D6*1 (частота 0,765), CYP2D6*2 (0,04), CYP2D6*3 (0,0275), CYP2D6*4 (0,14), CYP2D6*5 (0,01) и CYP2D6*6 (0,015). Исследование показало, что распространенность аллельных вариантов и прогнозируемых генотипов в хорватской этнической группе соответствует другим европейским популяциям и может быть интерполирована между значениями для среднеевропейских и средиземноморских популяций [43].

В Мексике изучался полиморфизм генов ABCB1, CYP3A5, CYP2C19 и P2RY12 [44]. Полиморфизмы ABCB1 T3435C, CYP3A5 V3 A6986G, P2RY12 G52T, P2RY12 C34T, CYP2C19 V2 и V3 (положения g681a и G636A соответственно) были проанализированы с помощью 5' экзонуклеазного генотипирования. Аллель CYP2C19 *3 G636A популяции мексиканских метисов выявлен не был. Однако в исследуемой группе наблюдались достоверные различия (P<0,05) в распределении полиморфизмов T3435C, A6986G, G681A, G52T и C34T по сравнению с зарегистрированными частотами в популяциях индейцев Южной Америки, Кавказа, Азии и Африки [44].

Изучена клиническая значимость SNPs CYP2C19*2, *3, *17 и PON1 Q192R у китайцев, малайцев и азиатских индийцев. Были получены результаты, свидетельствующие о наличии выраженной межэтнической вариативности в формировании ответа на клопидогрел. Авторы пришли к выводу, что у китайцев обязательно должны изучаться полиморфизмы CYP2C19*2 и *3, но не *17. В то время как у индийцев большую клиническую значимость в формировании резистентности к клопидогрелу имеют полиморфизмы CYP2C19*2 и *17, но не *3. У малайцев, для индивидуального подбора дозы клопидогрела авторы предлагают изучать все три полиморфизма [45].

Во Франции в рамках создания французского регистра инфаркта миокарда (FAST-MI), изучали модификацию рецептора P2RY12 и влияние носительства полиморфных последовательностей в участках этого гена на клиническую эффективность клопидогрела. Ассоциативных связей установлено не было [46]. По-видимому, носительство данного полиморфизма не может рассматриваться как самостоятельная причина клинических неудач антиагрегантной терапии. Представляется перспективным и наиболее важным изучать частоту носительства полиморфных аллелей P2RY12, ABCB1(C3435T, G2677T, и C136T) в сочетании с исследованием полиморфизма гена CYP2C19 как в популяциях, так и у отдельных индивидуумов.

Результаты российских исследований

В Российской Федерации изучена частота встречаемости полиморфизмов CYP2C19 в русской и ногайской популяциях. Сравнительно оценена частота встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19 у пациентов центральной части России и Сибири [47]. Определена частота встречаемости полиморфных

аллелей генов метаболизма и транспортных белков в трех этнических группах Дагестана [14]. Исследования продемонстрировали широкую межэтническую вариабельность распределения полиморфных аллелей гена CYP2C19.

Проведена работа по оценке влияния полиморфизмов генов CYP2C19, ABCB1 и низкой активности изофермента CYP3A4 на развитие осложнений после имплантации стента у пациентов с ОКС [48]. Отмечалась повышенная лабораторная резистентность к клопидогрелу (PRU>208) у носителей полиморфных аллелей CYP2C19*2: 53,8% против 16,2%, что, однако, не повлияло на частоту тромбоза стента. Такие же изменения касались и изучения полиморфизма гена CYP2C19*17.

Изучено влияние полиморфизма гена CYP2C19 на реактивность тромбоцитов, фармакокинетику и фармакодинамику клопидогрела, частоту развития сердечно-сосудистых событий и осложнений [49]. В результате генотипирования из 55 человек были выявлены 39 с генотипом (CYP2C19*1/*1), 14 гетерозиготных носителей (CYP2C19*1/*2) и 2 пациента – носителя CYP2C19*2/*2. Было установлено что больные, имеющие клиническую резистентность к клопидогрелу, подтвержденную лабораторными тестами, имели более высокий риск развития ишемических осложнений.

Комаровым А. Л. с соавторами в течение 18 месяцев было проведено клиническое наблюдение и генетическое тестирование 399 больных с ССП [50]. Основными критериями включения были: стабильные проявления ИБС, реваскуляризация миокарда, перенесенный эпизод ОКС более месяца назад, монотерапия клопидогрелом (n=83), либо клопидогрел + АСК (n=316). При этом суточная доза клопидогрела и АСК составляла 75–150 мг каждого препарата. В качестве первичных конечных точек были выбраны следующие параметры: смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), реваскуляризация коронарных артерий и случаи любых кровотечений

по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Остаточная реактивность тромбоцитов определялась турбодиметрическим методом Борна в 3 и 6 месяцев. Статистически значимой зависимости между уровнем остаточной реактивности тромбоцитов и носительством полиморфных маркеров гена CYP2C19 обнаружено не было.

Изучена распространенность аллельных вариантов гена CYP2C19*1, *2, *3,17 у пациентов, получающих клопидогрел – представителей Западно-Сибирского и Дальневосточного регионов. В зависимости от степени агрегации тромбоцитов были выделены группы пациентов с различной чувствительностью к клопидогрелу. В данном исследовании была установлена статистически достоверная связь полиморфного варианта CYP2C19*2 с изменением агрегации после приема клопидогрела [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных источников, посвященных изучению вопросов носительства полиморфных генов цитохрома P450, участвующих в метаболизме антиагрегантных препаратов, свидетельствует о мультифакториальности генов-кандидатов и неоднородности распределения полиморфных аллелей генов CYP2C19 в этнических группах, что создает предпосылки для необходимости проведения фундаментальных, популяционных исследований наследственной чувствительности к антиагрегационным препаратам в различных субъектах Российской Федерации. Во многих странах, на основании результатов определения генотипов CYP2C19, уже разработаны соответствующие показания для генотип-направленной антиагрегантной терапии и уточнены рекомендации для конкретных аллелей CYP2C19.

В то же время, считаем необходимым дальнейшее изучение влияния носительства других полиморфных аллелей генов цитохрома P450 – CYP1A2 и CYP2B6, а также полиморфизма тромбоцитарных рецепторов на формирование резистентности к антиагрегационной терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор не имел финансирования со стороны сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

Б.И. Кантемирова – планирование и написание обзора; Е.А. Орлова – сбор материала и редактирование обзора; О.С. Полунина – редактирование обзора; Е.Н. Чернышева – сбор материала для обзора; М.А. Абдуллаев – сбор материала для обзора; Д.А. Сычев – планирование, концепция статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. – 2017. – №2. – С. 19–28.
- Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшенищев К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – №2. – С. 4–11.
- Mărginean A., Bănescu C., Moldovan V., Scridon A., Mărginean M., Bălașa R., Maier S., Țăruși M., Dobreanu M. The Impact of CYP2C19 Loss-of-Function Polymorphisms, Clinical, and Demographic Variables on Platelet Response to Clopidogrel Evaluated Using Impedance Aggregometry // Clin Appl Thromb Hemost. – 2017. – Vol. 23. – No.3. – P. 255–265. DOI: 10.1177/1076029616629211.
- Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Копылов Ф.Ю., Нестерова С.Г. Резистентность к клопидогрелу: все ли мы знаем? // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. Т. 6. – №1. – С. 27–32.
- Lewis J.P., Riaz M., Xie S., Polekhina G., Wolfe R., Nelson M., Tonkin A.M., Reid C.M., Murray A.M., McNeil J.J., Shuldiner A.R., Lacaze P. Genetic Variation in PEAR1, Cardiovascular Outcomes and Effects of Aspirin in a Healthy Elderly Population // Clin Pharmacol Ther. – 2020. – Vol. 108. – No.6. – P. 1289–1298. DOI: 10.1002/cpt.1959.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., White J., Topol E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – No.6. – P. 961–965. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)03014-0.
- Курчева Н.П., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2015. – №2. – С. 29–32.
- Gershlick A.H., Price M.J. Full Revascularization in the Patient With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The Story So Far // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74. – No.22. – P. 2724–2727. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.022.
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T., Walker J.R., Antman E.M., Macias W., Braunwald E., Sabatine M.S. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – No.4. – P. 354–362. DOI: 10.1056/NEJMoa0809171.
- Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелу: современное состояние проблемы // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 10. – №126. – С. 92–98. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.
- Saiz-Rodríguez M., Romero-Palacián D., Villalobos-Vilda C., Caniego J.L., Belmonte C., Koller D., Bárcena E., TALEGÓN M., Abad-Santos F. Influence of CYP2C19 Phenotype on the Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing a Percutaneous Neurointervention Procedure // Clin Pharmacol Ther. – 2019. – Vol. 105. – No.3. – P. 661–671. DOI: 10.1002/cpt.1067.
- Грабуздов А.М., Шуев Г.Н., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Сычёв Д.А. Сравнение частоты встречаемости однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 в этнических группах русских и нанайцев // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2017. – №2. – С. 48–49.
- Melissa M., Wen Ni T, Lana Yin Hui Lai, Lee Len Tiong, Adam Mohamad Bujang et all. CYP2C19 genotypes and their impact on clopidogrel responsiveness in percutaneous coronary intervention // International Journal of Clinical Pharmacy. – 2013. – Vol. 35. – P. 621–628. DOI: 10.1007/s11096-013-9783-y
- Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Konova O.D., Mammaev S.N., Gafurov D.M., Shuev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Z.A. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan // Genet Test Mol Biomarkers. – 2017. – Vol. 21. – No.12. – P. 747–753. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0036.
- Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K.N., Bertrand O.F., Stillabower M.E., Aragon J.R., Kandzari D.E., Stinis C.T., Lee M.S., Manoukian S.V., Cannon C.P., Schork N.J., Topol E.J.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – No.11. – P. 1097–1105. DOI: 10.1001/jama.2011.290.
- Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L., Watala C., Filipiak K., Budaj A., Golanski J., Sitkiewicz D., Pregowski J., Gorski J., Zembala M., Opolski G., Huber K., Arnesen H., Kristensen S.D., De Caterina R. 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. – Vol. 30. – No.4. – P. 426–435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn562.
- Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // Clin Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41. – No.12. – P. 913–958. DOI: 10.2165/00003088-200241120-00002.
- Xie H.G., Kim R.B., Wood A.J., Stein C.M. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2001. – No.41. – P. 815–850. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.815.
- Zand N., Tajik N., Moghaddam A.S., Milanian I. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2007. – Vol. 34. – No.1–2. – P. 102–105. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04538.x.
- Sorich M.J., Rowland A., McKinnon R.A., Wiese M.D. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis // Circ Cardiovasc Genet. – 2014. – Vol. 7. – No.6. – P. 895–902. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000669.
- Verma S.S., Bergmeijer T.O., Gong L., Reny J.L., Lewis J.P., Mitchell B.D., Alexopoulos D., Aradi D., Altman R.B., Bliden K., Bradford Y., Campo G., Chang K., Cleator J.H., Déry J.P., Dridi N.P., Fernandez-Cadenas I., Fontana P., Gawaz M., Geisler T., Gensini G.F., Giusti B., Gurbel P.A., Hochholzer W., Holmvang L., Kim E.Y., Kim H.S., Marcucci R., Montaner J., Backman J.D., Pakyz R.E., Roden D.M., Schaeffeler E.,

- Schwab M., Shin J.G., Siller-Matula J.M., Ten Berg J.M., Trenk D., Valgimigli M., Wallace J., Wen M.S., Kubo M., Lee M.T.M., Whaley R., Winter S., Klein T.E., Shuldiner A.R., Ritchie M.D.; ICPC Investigators. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated With Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 108. – No.5. – P. 1067–1077. DOI: 10.1002/cpt.1911.
22. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano C., Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – No.9660. – P. 309–317. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0.
 23. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – No.4. – P. 363–375. DOI: 10.1056/NEJMoa0808227.
 24. Sibbing D., Stegheer J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K., Morath T., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – No.8. – P. 916–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp041.
 25. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T., Antman E.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – No.9749. – P. 1312–1319. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.
 26. Zhang H.Z., Kim M.H., Guo L.Z., Serebruany V. CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2017. – Vol. 28. – No.1. – P. 56–61. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000536.
 27. Rogério T., Manuela G., Pedro M., Francisco S., Margarida L., et al. CYP2C19 (+ or \square)*2/(+ or \square)*17 Diplotypes: Prognostic impact on patients with acute coronary syndrome // *World Journal of Cardiovascular Diseases.* – 2012. – Vol. 2. – No.4. – 9 pp. DOI: 10.4236/wjcd.2012.24041
 28. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., Lazar A., Jung N., Goeser T., Kastrati A., Schömig A., Schömig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 80. – No.5. – P. 486–501. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.07.007.
 29. Miura G., Ariyoshi N., Sato Y., Yamaguchi H., Iwata Y., Fujimoto Y., Kobayashi Y., Ishii I. Genetic and non-genetic factors responsible for antiplatelet effects of clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stent implantation: an algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134. – No.4. – P. 877–883. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.07.018.
 30. Jiang M., You J.H. CYP2C19 genotype plus platelet reactivity-guided antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: a decision analysis // *Pharmacogenet Genomics.* – 2015. – Vol. 25. – No.12. – P. 609–617. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000177.
 31. Hokimoto S., Akasaka T., Tabata N., Arima Y., Tsujita K., Sakamoto K., Kaikita K., Morita K., Kumagai N., Yamamoto E., Oniki K., Nakagawa K., Ogawa H. Impact of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in coronary heart disease patients during dual antiplatelet therapy // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 135. – No.6. – P. 1081–1086. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.033.
 32. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., Mega J.L., Roden D.M., Klein T.E., Sabatine M.S., Johnson J.A., Shuldiner A.R.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update // *Clin Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 94. – No.3. – P. 317–323. DOI: 10.1038/clpt.2013.105.
 33. Jang J.S., Cho K.I., Jin H.Y., Seo J.S., Yang T.H., Kim D.K., Kim D.S., Seol S.H., Kim D.I., Kim B.H., Park Y.H., Je H.G., Jeong Y.H., Lee S.W. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – No.4. – P. 502–508. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.020.
 34. Tang X.F., Wang J., Zhang J.H., Meng X.M., Xu B., Qiao S.B., Wu Y.J., Chen J., Wu Y., Chen J.L., Gao R.L., Yuan J.Q., Yang Y.J. Effect of the CYP2C19 2 and 3 genotypes, ABCB1 C3435T and PON1 Q192R alleles on the pharmacodynamics and adverse clinical events of clopidogrel in Chinese people after percutaneous coronary intervention // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. – No.5. – P. 1103–1112. DOI: 10.1007/s00228-012-1446-8.
 35. Yang J., Zhao H.D., Tan J., Ding Y.L., Gu Z.Q., Zou J.J. CYP2C19 polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese stroke patients // *Pharmazie.* – 2013. – Vol. 68. – No.3. – P. 183–186.
 36. Tassaneeyakul W, Tawalee A, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V, Blaisdell J, Goldstein JA, Gaysornsirir D. Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population. *Pharmacogenetics.* 2002 Apr;12(3):221-5. DOI: 10.1097/00008571-200204000-00006.
 37. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., Chialda L.E., Pahl A., Valina C.M., Stratz C., Schmiebusch P., Bestehorn H.P., Büttner H.J., Neumann F.J. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – No.20. – P. 1925–1934. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.056.
 38. Malek L.A., Kisiel B., Spiewak M., Grabowski M., Filipiak KJ, Kostorzewa G, Huczek Z, Ploski R, Opolski G. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72. – No.7. – P. 1165–1169. DOI: 10.1253/circj.72.1165.
 39. Giusti B., Gori A.M., Marcucci R., Saracini C., Sestini I., Paniccia R., Buonamici P., Antoniucci D., Abbate R., Gensini G.F. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – No.6. – P. 806–811. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.048.

40. Vicente J., González-Andrade F., Soriano A., Fanlo A., Martínez-Jarreta B., Sinués B. Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study // *Mol Biol Rep.* – 2014. – Vol. 41. – No.3. – P. 1267–1272. DOI: 10.1007/s11033-013-2971-y.
41. Jurima-Romet M., Goldstein J.A., LeBelle M., Aubin R.A., Foster B.C., Walop W., Rode A. CYP2C19 genotyping and associated mephenytoin hydroxylation polymorphism in a Canadian Inuit population // *Pharmacogenetics.* – 1996. – Vol. 6. – No.4. – P. 329–339. DOI: 10.1097/00008571-199608000-00006.
42. Namazi S., Kojuri J., Khalili A., Azarpira N. The impact of genetic polymorphisms of P2Y12, CYP3A5 and CYP2C19 on clopidogrel response variability in Iranian patients // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – No.7. – P. 903–908. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.01.003.
43. Bozina N., Granić P., Lalić Z., Tramisak I., Lovrić M., Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population // *Croat Med J.* – 2003. – Vol. 44. – No.4. – P. 425–428.
44. Vargas-Alarcón G., Ramírez-Bello J., de la Peña A., Calderón-Cruz B., Peña-Duque M.A., Martínez-Ríos M.A., Ramírez-Fuentes S., Pérez-Méndez O., Fragoso J.M. Distribution of ABCB1, CYP3A5, CYP2C19, and P2RY12 gene polymorphisms in a Mexican Mestizos population // *Mol Biol Rep.* – 2014. – Vol. 41. – No.10. – P. 7023–7029. DOI: 10.1007/s11033-014-3590-y.
45. Huay-Cheem Tan, Mark Y., Chan M.Y., Tan K., Tan H.C et al. Functional significance and differential prevalence of CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in chinese, malay and indian subjects // *Pharmacogenomics.* – 2012. – No.13. – P. 533–542. DOI: 10.2217/pgs.12.24
46. Simon T., Steg P.G., Gilard M., Blanchard D., Bonello L., Hanssen M., Lardoux H., Coste P., Lefèvre T., Drouet E., Mulak G., Bataille V., Ferrières J., Verstuyft C., Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – No.5. – P. 474–482. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640.
47. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Apartsin K.A., Saraeva N.O., Nikolaev K.Y., Ryzhikova K.A., Lifshits G.I., Sychev D.A. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2017. – No.10. – P. 107–114. DOI: 10.2147/PGPM.S126305.
48. Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Сычѳв Д.А. Осложнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом: связь с полиморфизмами генов CYP2C19, ABCB1, CYP3A5 и активностью изофермента CYP3A4 // *Фармакогенетика и Фармакогеномика.* – 2017. – №2. – С. 26–26.
49. Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты // *Креативная кардиология.* – 2013. – Т. 7. – №2.
50. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? // *Кардиология; Доктор.ру.* – 2012. – Т. 6. – №74. – С. 1–9.
51. Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом // *Кардиология.* – 2013. – №8. – С. 72–75.

АВТОРЫ

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID:0000-0003-3278-2556. E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Орлова Екатерина Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9126-1171. E-mail: eorlova56@mail.ru

Полунина Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8299-6582. E-mail: admed@yandex.ru

Чернышева Елена Николаевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии факультета после-

дипломной подготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID ID: 0000-0001-8884-1178. E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович – аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-000107374-2660. E-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0002-5195-4301. E-mail: dimasychev@mail.ru