

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПО CYP2C19 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев^{1,2*}, Д.А. Андреев¹, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, 8

Рассматривают клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19, ассоциированного с нарушением образования активного метаболита клопидогрела, для эффективности и безопасности данного препарата у пациентов кардиологического профиля. Обсуждают тактику выбора антиагрегантов по результатам фармакогенетического тестирования пациентов по CYP2C19, а также показания для применения подобного подхода в клинической практике, что должно повысить эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: резистентность к клопидогрелу, фармакогенетика, CYP2C19.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):404–408

The significance of pharmacogenetic CYP2C19 testing for personalization of the antiplatelet therapy in cardiology practice

K.B. Mirzaev¹, D.A. Sychev^{1,2*}, D.A. Andreev¹, A.B. Prokofiev^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Center for Clinical Pharmacology, Research Center for Evaluation of Medical Products. Petrovsky boul. 8, Moscow, 127051 Russia

The clinical significance of CYP2C19 genetic polymorphism, associated with the violation of the formation of the active clopidogrel metabolite, for efficacy and safety of this drug in cardiology practice is discussed. Approaches to antiplatelet agent choice according to pharmacogenetic CYP2C19 testing, as well as the indications for this approach use in clinical practice are presented. Consideration of these testing results should increase the efficacy and safety of antiplatelet treatment.

Key words: resistance to clopidogrel, pharmacogenetics, CYP2C19.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):404–408

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dimasychev@mail.ru

Введение

Межиндивидуальная чувствительность к лекарственным средствам (ЛС), влияющая на эффективность и безопасность фармакотерапии, остается серьезной проблемой на современном этапе развития медицины. Одним из основных источников таких межличностных различий является генетически детерминированное изменение активности ферментов системы биотрансформации ЛС и ксенобиотиков – изоферментов цитохрома P450 (CYP). Цитохром P450 был впервые описан в 1958 г. М. Klingenberg [1] и D. Garfinkel [2]. Основными изоферментами цитохрома P-450, участвующими в биотрансформации ЛС и детоксикации ксенобиотиков, являются CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих изоферменты CYP, приводит к образованию функционально дефектных вариантов изоферментов или, наоборот, вариантов с высокой активностью. В результате, генетический полиморфизм изоферментов CYP может модулировать плазменные концентрации ЛС и тем самым стать причиной «неадекватного» фармакологического ответа в виде неблагоприятных побочных реакций (НПР). В случае применения пролекарства результатом станет неэффективность лечения из-за образования недостаточного количества активного метаболита, с соответствующими клиническими последствиями [3].

CYP2C9 и клопидогрел

CYP2C19 – один из основных изоферментов, участвующих в биотрансформации многих ЛС в организме человека (клопидогрела, барбитуратов, диазепама, лансопразола, нелфинавира, клоназепама, циклофосамида, омепразола и др.) [4]. Именно CYP2C19 является основным ферментом, участвующим в превращении клопидогрела (представляет собой пролекарство) в активный метаболит, который собственно и обладает антиагрегантным действием. Именно активный метаболит клопидогрела препятствует тромбоцитарной агрегации, посредством ингибирования свя-

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавинович – студент 6 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прокофьев Алексей Борисович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зам. директора Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ

зывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на поверхности тромбоцитов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [5, 6], при отсутствии противопоказаний, клопидогрел назначается в следующих случаях:

- Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и последующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (IA)
- ИМ с подъемом сегмента ST без ЧКВ (IIC)
- ИМ без подъема сегмента ST (IA)
- ИМ без подъема сегмента ST и последующее чрескожные вмешательства (ЧКВ) (IB)
- Непереносимость аспирина (I B)

Эффективность двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме (ОКС) доказана в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях. Так, в исследовании CURE [7], куда было включено 12562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, пациенты получали клопидогрел (75 мг) + ацетилсалициловую кислоту (АСК) (75-325 мг), либо только АСК (75-325 мг) на срок от 9 до 12 мес. В результате, в группе больных, принимающих клопидогрел, наблюдалось статистически значимое снижение частоты нефатального ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин (ССП) (9,3% против 11,4%; $p < 0,001$). Однако в группе клопидогрела наблюдалось повышение частоты кровотечений (3,7% против 2,7%; $p = 0,001$). Аналогичные результаты получены в исследовании COMMIT [8] на 45000 больных с ИМ преимущественно с подъемом сегмента ST. Добавление клопидогрела к терапии АСК сопровождалось снижением риска нефатального ИМ, инсульта и смерти от ССП на 9,0% ($p = 0,002$). Несмотря на явную эффективность и пользу от применения клопидогрела, нельзя оставить без внимания факт относительно высокой частоты НПР и значительного межличностного различия ответа на фармакотерапию. Так, геморрагические осложнения составили 28% (130 из 460) всех сообщений связанных с НПР при применении клопидогрела [9]. Из препаратов, способных вызвать кровотечение (антикоагулянты, тромболитики, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства), в 21% случаев больные принимали только клопидогрел. При этом частота летальных исходов составила 14% [10]. А в исследовании CAPRIE было показано, что добавление клопидогрела к аспирину увеличивает риск опасных для жизни кровотечений в 2 раза (1,3% против 2,6%; $p < 0,001$). Кроме того, при применении клопидогрела могут наблюдаться такие осложнения, как агранулоцитоз, аллергические реакции, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, а повторные тромбозы, несмотря на терапию в стандартной, дозе могут встречаться до 15% [9].

Полиморфизм CYP2C19 и фармакологический ответ у пациентов кардиологического профиля

Описанные НПР могут быть обусловлены изменением фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела вследствие генетических особенностей пациента. К таким генетическими факторам относятся полиморфизм следующих генов: CYP – кодирующий одноименные ферменты системы цитохрома P-450 (CYP2C19 [11], CYP3A4 [12]), MDR1 (ABCB1) – кодирующий кишечный транспортер P-гликопротеин [13, 14], ITGB3 – кодирующий аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена [15] и др. Как указывалось выше, клопидогрел является пролекарством, требующим биоактивации для реализации антиагрегантного эффекта. После абсорбции ~85% препарата превращается под воздействием карбоксилэстеразы-1 в неактивный метаболит SR 26334. Оставшиеся ~15% подвергаются двухэтапной биотрансформации в печени при участии изоферментов системы цитохромов P-450. На первом этапе, образуется 2-оксо-клопидогрел, на втором – активный метаболит R130964, препятствующий связыванию АДФ с P2Y₁₂-рецепторами на поверхности тромбоцитов. При этом развивается необратимое ингибирование связывания фибриногена с GP IIb/IIIa-рецепторами и снижение АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, что, в конечном счете, угнетает процесс тромбообразования. Наибольший вклад в печеночный метаболизм клопидогрела вносит изофермент CYP2C19. Данный изофермент характеризуется значительным генетическим полиморфизмом, что может послужить причиной изменения фармакокинетики, фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 как непосредственно на плазменную концентрацию активного метаболита клопидогрела, так и в целом на клиническую эффективность и безопасность фармакотерапии, была доказана в нескольких крупных исследованиях [16-18]. В мета-анализе, проведенном Mega с соавт. [19] с включением 9685 пациентов, показано значительное повышение риска комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта у носителей одной [отношение шансов (ОШ)=1,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,27; $p = 0,01$] или двух (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,24-2,50; $p = 0,002$) аллелей CYP2C19 со сниженной функциональной активностью по сравнению с носителями нормальных аллелей. Кроме того, отмечалось значительное повышение риска тромбоза стента у носителей, по крайней мере, одной аллели со сниженной функциональной активностью (ОШ=2,67; 95% ДИ 1,69-4,22; $p < 0,0001$). Необходимо отметить, что большинство пациентов, включенных в этот мета-анализ, был подвергнут ЧКВ. В другом мета-анализе, с включением 42016 пациентов, Holmes M.V. с

соавт. [20] пришли к выводу, что нет значимой связи между носительством функционально дефектных аллелей и генотипов CYP2C19 и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у пациентов, принимающих клопидогрел. Выводы, сделанные авторами, нельзя трактовать однозначно, так как проведенный мета-анализ имеет некоторые ограничения. Во-первых, не проведена оценка гетерогенности популяции, что может привести к смещению полученных результатов. Во-вторых, в мета-анализ включает в себя большое количество пациентов, которым не проводились ЧКВ, в то время как клопидогрел необходим, прежде всего, пациентам, перенесшим ЧКВ (уровень доказательности IA) [21]. Таким образом, перечисленные факторы, на наш взгляд, привели к преждевременным необоснованным выводам.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2010 г. внесло изменения в инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата (Плавикс), где указано предупреждение о том, что препарат может быть мало эффективен у носителей функционально дефектных аллелей гена CYP2C19 [22]. В 2011 г. в Руководство Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению пациентов ОКС была включена возможность фармакогенетического тестирования с целью выбора антиагрегантного препарата у некоторых категорий пациентов (уровень доказательности IIB) [21]. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (АНА)/Американской Коллегии Кардиологов (ACC) фармакогенетическое тестирование оправдано только у пациентов из группы риска развития тромбоза стента (уровень доказательности IIIc) [23].

С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2C19 на частоту неблагоприятных ССС у пациентов, получающих клопидогрел, на сегодняшний день в России проведено несколько исследований, в которых получены неоднозначные результаты.

В исследование, проведенное Комаровом А.Л. с соавт., [24] было включено 399 больных (314 мужчин, средний возраст 58 ± 9 лет) из популяции Москвы и Московского региона, период наблюдения составил 18 мес. Основными критериями включения были: реваскуляризация миокарда, стабильные проявления ИБС, перенесенный эпизод ОКС более мес назад, монотерапия клопидогрелом (75-150 мг), либо клопидогрел+АСК (75-100 мг). При этом 83 пациента получали монотерапию клопидогрелом и 316 – двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) (248 принимали клопидогрел 75 мг на протяжении 18 мес и 68 – 150 мг первые 2 мес, далее по 75 мг в/д). Первичные конечные точки: смерть от ССП, ОКС, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), реваскуляризация и случаи кровотечения. Генотипирование по CYP2C19 было проведено у 396 пациентов, из них 316 получали ДАТ. Генотип CYP2C19*1/*1 имели 288

(72,7%), CYP2C19*1/*2 – 101 (25,0 %), CYP2C19*2/*2 – 7 (1,8%) пациентов, а частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 14,5%. В группе больных, принимающих только клопидогрел, носительство, по крайней мере, одной аллели CYP2C19*2(*1/*2+*2/*2) было связано с более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с носителями «дикого» генотипа – CYP2C19*1/*1 (27,7% против 3,2%; $p=0,001$). В этой же группе кровотечения наблюдались в 8,0% случаев среди носителей генотипа CYP2C19*1/*1, и ни одного – среди носителей функционально дефектной аллели. В группе ДАТ, тромботические осложнения чаще встречались только у носителей аллели CYP2C19*2, принимавших 75 мг клопидогрела (14,0% против 8,7%). В целом среди 108 носителей полиморфного маркера CYP2C19*2 риск неблагоприятных ССС оказался достоверно выше только у больных с генотипом CYP2C19*2/*2 (ОР=4,9, 95% ДИ: 1,5-16,3; $p=0,003$). А кровотечения в этой же группе достоверно чаще встречались только среди носителей генотипа *1/*1, получавших 150 мг клопидогрела – 9,5% против 0,0 среди носителей других генотипов. Следует отметить, что в данном исследовании достоверное повышение риска неблагоприятных ССС наблюдалось только у больных с генотипом CYP2C19*2/*2, который относительно редко встречается среди этнических групп, проживающих на территории РФ: в среднем среди русских – 2,6%, а среди монголоидов и кавказских народов – по 4,5%.

Таким образом, при оценке целесообразности фармакогенетического тестирования для подбора оптимальной антитромбоцитарной терапии у российских пациентов, немаловажным является определение их этнической принадлежности путем самоидентификации.

В другом исследовании Галявич А.С. с соавт. [25] получили противоположные результаты среди жителей г. Казани. В данное исследование было включено 97 больных с ИМ (24 женщины и 73 мужчины) в возрасте 41-79 лет. Срок наблюдения составил 6 мес, а первичными конечными точками были: смерть от ССП, тромбоз стента, повторный ИМ, повторная госпитализация и желудочно-кишечное кровотечение. 76 (78,4%) пациентов имели генотип CYP2C19*1/*1, 20 (20,6%) – генотип CYP2C19*1/*2 и 1(1%) – генотип CYP2C19*2/*2. Частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 11,3%. Первичные конечные точки наблюдались среди носителей аллели CYP2C19*2 в 10,0% случаев (2 повторные госпитализации). А среди носителей «дикого» генотипа (CYP2C19*1/*1, частота первичных конечных точек составила 9,2% (1,3% – смерть, 2,6% – повторный ИМ, 4,0% – повторные госпитализации и 1,3% – желудочно-кишечное кровотечение).

Несмотря на то, что комбинированные конечные точки чаще встречались среди носителей полиморфного маркера CYP2C19*2, среди них нет ни одной жесткой

первичной конечной точки (смерть от ССП, тромбоз стента, повторный ИМ, кровотечение). На основании полученных данных автор делает вывод, что полиморфизм гена CYP2C19 не влияет на прогноз больных, перенесших ИМ в течении последующих 6 мес.

По полученным результатам, на наш взгляд, преждевременным является вывод об отсутствии влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность и безопасность клопидогрела у пациентов с ИМ, что связано с тем, что у данного исследования имеется ряд ограничений. Во-первых, исследование проведено на небольшой выборке пациентов, во-вторых, срок наблюдения пациентов относительно короткий (6 мес).

В исследование Кудзоевой З.Ф. [26] и соавт. было включено 34 пациента с ИБС, перенесших ЧКВ и получающих ДАТ, из которых 22 (64,7%) пациента имели генотип CYP2C19*1/*1, 12 (35,2 %) – генотип CYP2C19*1/*2, а частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 17,6%. Генотип CYP2C19*2/*2 обнаружен не был. АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов измеряли у всех пациентов при лечении клопидогрелом в стандартной дозе (75 мг/сут), а также – после коррекции терапии в случае выявления медленного аллельного варианта – CYP2C19*2. Доля пациентов с агрегацией тромбоцитов >40%, среди носителей нормального генотипа CYP2C19*1/*1 составила 13,0%, а среди «промежуточных метаболиторов» (CYP2C19*1/*2) – 66% (p=0,103). После коррекции терапии (увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут 5 пациентам и замена клопидогрела на тикагрелор 2 пациентам) тромбоцитарная агрегация у всех пациентов оказалась <40%.

Для экстраполяции результатов данного исследования на более широкую популяцию необходимо: увеличить число пациентов, оценить клинические исходы в подгруппах, уточнить метод измерения агрегации тромбоцитов, уточнить этническую принадлежность пациентов, перед коррекцией терапии определять носительство аллельного варианта CYP2C19*17, ассоциированного с повышенным риском кровотечений.

Персонализация применения антиагрегантов на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C19

Таким образом, результаты исследований, проведенных на сегодняшний день в РФ, не позволяют однозначно оценить значение носительства полиморфных маркеров гена CYP2C19 для прогноза больных ИБС, принимающих клопидогрел. Для получения более достоверных результатов необходимо проведение качественных исследований с большим числом пациентов. Несмотря на полученные доказательства влияния гена CYP2C19 на частоту неблагоприятных ССС по данным анализа зарубежных и российских исследований,

остается множество нерешенных вопросов в отношении коррекции антиагрегантной терапии клопидогрелом у носителей определенных аллелей гена CYP2C19, а также – в экономической эффективности внедрения фармакогенетического тестирования. В случае выявления аллелей, ассоциированных с риском тромботических осложнений (CYP2C19*2 или CYP2C19*3), возможны следующие варианты коррекции антиагрегантной терапии: 1) увеличение дозы клопидогрела [27], 2) назначение других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor) [28, 29], 3) добавление к антиагрегантной терапии ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa [29], 4) добавление к антиагрегантной терапии цилостазола [30].

По мнению большинства экспертов, наиболее целесообразными из перечисленных вариантов являются назначение тикагрелора или прасугрела, либо повышение дозы клопидогрела. В нескольких исследованиях установлено, что назначение клопидогрела в повышенной нагрузочной (900-1200 мг вместо 600 мг) [31, 32] и поддерживающей (150 мг вместо 75 мг) [32] дозах способствует более эффективному подавлению агрегации тромбоцитов и улучшению клинических исходов. Однако имеются данные, что даже при такой дозировке трудно добиться оптимального снижения активности тромбоцитов и уменьшения неблагоприятных ССС [33], к тому же не хватает исследований, подтверждающих долгосрочную эффективность и безопасность такой терапии.

В такой ситуации более приемлемым является назначение другого препарата из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрела или тикагрелора, в биотрансформации которых CYP2C19 играет или меньшую роль (как в случае с прасугрелом), или вообще не участвует в биотрансформации (как в случае с тикагрелором).

Также доказана экономическая эффективность и целесообразность предварительного генотипирования по CYP2C19 для выбора антитромбоцитарного препарата [35]. Стоимость лечения оценивали при: 1) лечении клопидогрелом после предварительного генотипирования, 2) лечении прасугрелом после генотипирования, 3) лечении клопидогрелом без генотипирования, 4) лечении прасугрелом без генотипирования. При этом после генотипирования клопидогрел назначали быстрым «метаболиторами» и сверхбыстрым «метаболиторами», а прасугрел – медленным «метаболиторами» и промежуточным «метаболиторами» (носители данных фенотипов резистентны к клопидогрелу). Антиагрегантная терапия, основанная на результатах генотипирования по CYP2C19, оказалась менее дорогостоящей, чем назначение клопидогрела или прасугрела без предварительного генотипирования [35].

Что касается аллельного варианта CYP2C19*17 (ассоциирован с увеличением активности CYP2C19, ускорением превращения клопидогрела в активный мета-

болит), хотя и имеются доказательства его влияния на агрегацию тромбоцитов и частоту кровотечений [36], не разработан единый алгоритм коррекции анти-тромбоцитарной терапии при его выявлении у пациента. Нужны более полноценные крупные исследования для уточнения клинического значения данного аллельного варианта и возможной тактики ведения пациентов в случае выявления его носительства.

Заключение

Таким образом, вопрос выбора оптимального анти-тромбоцитарного препарата для применения у пациентов кардиологического профиля с учетом всех генетических, клинических и конституциональных особенностей больного на сегодняшний день остается дискуссионным. Для его окончательного решения требуется

больше крупных рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на то, что фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 не позволяет определять оптимальные терапевтические дозы препаратов у конкретного человека, оно помогает выявлять пациентов, у которых существует высокий риск неэффективности приема антиагрегантов (например, у пациентов с высоким риском тромбоза стентов), у пациентов с высоким риском серьезных неблагоприятных лекарственных реакций, корректировать фармакотерапию для их профилактики, а также – снижать затраты на лечение.

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

Литература

- Klingenberg M. Pigments of liver microsomes. Arch Biochem Biophys 1958;75:376-86.
- Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. Enzymes and pigment composition of different microsomal fractions. Arch Biochem Biophys 1958;77:493-509.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003;348(6):538-49.
- Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol 2001;52: 349-55.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32(23): 2999-3054.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, 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: 1607-21.
- Isaacs D, Lander C, McNeil J, et al. Clopidogrel – haemorrhage and haematological disorders. Aust Adv Drug Reactions Bull 2004; 23(4): 14-5.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352(12):1179-89.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009;360(4):354-62.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(8):1895-900.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimb G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther 2006; 80(5):486-501.
- Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360(4):363-375.
- Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis. N Engl J Med 1996; 334:1090-1094.
- Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. 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; 51:1925-34.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Gurbel PA et al. Influence of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet effects of clopidogrel and long-term recurrent ischemic event occurrence. JAMA 2009; 302:849-58.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009; 30 (8): 916-22.
- Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010;304(16):1821-30.
- Holmes MV, Perel P, Shah T et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306(24):2704-14.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-19.
- FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. Date of access 12.08.2013.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF /AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2011; 58(24):44-122.
- Komarov LA, Panchenko EP, AE Donnikov and other factors that determine the clinical efficacy of clopidogrel and prognosis of patients with stable coronary heart disease. Cardiology 2011, (2): 8-18. Russian (Комаров Л.А., Панченко Е.П., Донников А.Е. и др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология 2011; (2): 8-18).
- Galyavich AS, Valeyeva DD, Minnetdinov R.Sh. and other CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. Cardiology 2012, (4): 20-4. Russian (Галаявич А.С., Валева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. Кардиология 2012; (4): 20-4).
- Kudzoova ZF, Boqueria LA, La Boqueria OL Pharmacogenetic testing ispolzovnaiem modern techniques in patients taking clopidogrel, as a basis of personalized medicine. Proceedings of the annual session of the XVII Scientific Center of Cardiovascular Surgery. AN Bakuleva. Moscow 2013: 111. Russian (Кудзоева З.Ф., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л. Фармакогенетическое тестирование с использованием современных методов у пациентов, принимающих клопидогрель, как основа персонализированной медицины. Материалы XVII ежегодной сессии научного центра сердечнососудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Москва 2013: 111).
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques L et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404-1411
- Mega J, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation 2009; 119:2553-60.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. Circulation 2010; 121:1188-99.
- Jeong YH, Lee SW, Choi BR et al. Randomized comparison of adjunctive ciltazal versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. J Am Coll Cardiol 2009;53:1101-09.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. Circulation 2005;112:2946-50.
- Gladding P, Webster M, Zeng I et al. The antiplatelet effect of higher loading and maintenance dose regimens of clopidogrel: the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1:612-9.
- Aleil B, L. Jacquemin L, De Poli F et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:631-8.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011;305(11):1097-105.
- Reese ES, Mullins CD, Beitelshes AL, et al. Cost-Effectiveness of Cytochrome P450 2C19 Genotype Screening for Selection of Antiplatelet Therapy with Clopidogrel or Prasugrel. Pharmacotherapy 2012;32(4):323-32.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. Circulation 2010;121(4):512-8.

Поступила: 07.08.2013

Принята в печать: 08.08.2013