

## Возможность подбора дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена *CYP2C19*

О.А. БОКЕРИЯ, З.Ф. КУДЗОЕВА, В.А. ШВАРЦ, А.К. КОАСАРИ, С.А. ДОНАКАНЯН

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить возможность подбора оптимальной антиагрегантной терапии с учетом полиморфизма *CYP2C19*.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включили 124 пациентов (93 мужчин и 31 женщина), которым планировалось выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Исходно они получали двухкомпонентную антиагрегантную терапию: 75 мг клопидогрела + 300 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК). Всем проводили генетическое исследование для выявления носительства аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 и оценку эффективности антиагрегантной терапии. Носители одного аллеля (*CYP2C19\*2/\*1*) случайным образом разделили на 3 подгруппы в зависимости от дальнейшей антитромбоцитарной медикаментозной терапии. В 1-й подгруппе терапию не изменяли, во 2-й подгруппе увеличили дозу клопидогрела до 150 мг/сут, АСК сохранили в той же дозе, в 3-й подгруппе изменили терапию полностью на схему: АСК 300 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. Через 3 сут во всех 3 подгруппах выполнено повторное исследование агрегации тромбоцитов.

**Результаты.** Распространенность носительства хотя бы одного из аллелей *CYP2C19\*2* в нашем исследовании составила около 35%. При сравнении исходных уровней агрегации тромбоцитов на фоне одинаковой дезагрегантной терапии между носителями и неносителями выявлено статистически значимые различия:  $32,7 \pm 11,6$  против  $44,8 \pm 12,9$  ( $p=0,0024$ ). После смены медикаментозной терапии снижение агрегации тромбоцитов по сравнению с исходной выявлено во 2-й и 3-й подгруппах ( $p=0,0001$  и  $p=0,0056$  соответственно). В 1-й подгруппе статистически значимых различий не выявлено.

**Заключение.** Определение полиморфизма гена *CYP2C19* позволяет осуществлять персонализированный подход к назначению антиагрегантной терапии всем пациентам с ИБС.

*Ключевые слова:* генетический полиморфизм, клопидогрел, тиагопиридины, тромбоциты, стентирование.

## The possibility of selecting optimal antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease in terms of *CYP2C19* polymorphism

O.L. BOCKERIA, Z.F. KUDZOEVA, V.A. SHVARTS, A.K. KOASARI, S.A. DONAKANYAN

A.N. Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To estimate whether optimal antiplatelet therapy can be selected in terms of *CYP2C19* polymorphism.

**Subjects and methods.** The prospective randomized trial included 124 patients (93 men and 31 women) who were to undergo percutaneous coronary intervention. They initially received dual antiplatelet therapy: clopidogrel 75 mg + acetylsalicylic acid (ASA) 300 mg. Genetic testing was performed in all the patients to reveal the carriage of allelic variants of the genes of cytochrome P-450 isoenzymes and the efficiency of antiplatelet therapy was evaluated. The carriers of one allele (*CYP2C19\*2/\*1*) were randomized into 3 subgroups according to further antiplatelet therapy. The therapy was not changed in Subgroup 1. The dose of clopidogrel was increased up to 150 mg/day and that of ASA remained unchanged in Subgroup 2. In Subgroup 3, the therapy was completely changed to the regimen: ASA 300 mg + ticagrelor 90 mg twice daily. Three days later, platelet aggregation was reinvestigated in all the three subgroups.

**Results.** In our investigation, the prevalence of carriage of at least one of the *CYP2C19\*2* alleles was about 35%. Comparison of the baseline platelet aggregation levels during the same platelet therapy showed statistically significant differences between the carriers and non-carriers:  $32.7 \pm 11.6$  and  $44.8 \pm 12.9$  ( $p=0.0024$ ). Compared with the baseline values, there was a drug therapy switching-induced reduction in platelet aggregation in Subgroups 2 and 3 ( $p=0.0001$  and  $p=0.0056$ , respectively). No statistically significant differences were found in Subgroup 1.

**Conclusion.** The determination of *CYP2C19* gene polymorphism allows a personalized approach to be applied in antiplatelet therapy for all patients with coronary artery disease.

*Keywords:* genetic polymorphism, clopidogrel, thienopyridines, platelets, stenting.

АСК — ацетилсалициловой кислоты  
АТТ — антитромбоцитарная терапия  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда

КА — коронарные артерии  
ОАТ — остаточная агрегация тромбоцитов  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

В настоящее время двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (АТТ) после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием ко-

ронарных артерий (КА) и применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела является «золотым стандартом» профилактики послеоперационных ослож-

нений (тромбоз стента). Она улучшает прогноз течения ИБС и снижает количество ее осложнений [1, 2]. Высокая безопасность и эффективность применения клопидогрела показана во многих клинических исследованиях в отношении уменьшения числа случаев инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3–8]. В то же время, по данным разных авторов, у 10–44% пациентов с ИБС отмечалась недостаточная реакция тромбоцитов на применение антитромбоцитарных препаратов, которая в клинической практике получила название «резистентность» [9]. Проведенный в 2010 г. метаанализ из 15 исследований, в который включили данные 4564 пациентов, показал, что в среднем 25% больных согласно лабораторному тестированию резистентны к клопидогрелу [10]. Преодоление резистентности к клопидогрелу возможно при увеличении его дозы либо замены его новым препаратом из группы тииенопирединов [11].

В дальнейших исследованиях показана эффективность применения препаратов прасугрел и тикагрелор по сравнению с клопидогрелом в плане уменьшения риска развития ИМ и летального исхода [12, 13]. В исследовании P. Dehaго и соавт. [14] проводилась оценка функции тромбоцитов при применении новых антиагрегантных препаратов (прасугрел, тикагрелор) и увеличенной дозы клопидогрела у 1999 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При этом после использования новых антиагрегантов отмечались улучшение лабораторных показателей и более благоприятные клинические исходы.

В последнее время появляется все больше работ по оценке роли полиморфизма определенных генов в резистентности к клопидогрелу [15–17]. Среди генов семейства цитохромов P-450 наиболее хорошо изучен вклад гена *CYP2C19* в вариабельность эффектов клопидогрела и влияние на клинические исходы, а также риск развития тромботических осложнений после ЧКВ. Описано более 20 аллельных вариантов гена. Наибольшее значение имеют аллели \*2 и \*3. Носительство данных аллелей уменьшает максимальную концентрацию клопидогрела и площадь под кривой активного метаболита, что сопровождается меньшим торможением и более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [16, 18].

Проводившиеся ранее исследования не дают однозначного ответа на вопрос о клиническом значении полиморфизма гена *CYP2C19* [19, 20]. По данным метаанализа по изучению влияния гена *CYP2C19* на метаболизм, функцию тромбоцитов и развитие сердечно-сосудистых осложнений — ССО (32 исследования с включением 42 016 пациентов) доказан вклад генотипического различия в антиагрегантный эффект клопидогрела, однако не подтверждено влияние на развитие ССО [21]. В другом метаанализе 9 исследований показано, что у пациентов — носителей аллеля *CYP2C19*\*2 достоверно повышен риск развития тяжелых ССО, например тромбоза стента [22].

В то же время не проводилось исследований, в которых изучение полиморфизма гена *CYP2C19* влияло бы на выбор антиагрегантной терапии перед ЧКВ.

Целью данного исследования явилась оценка возможности подбора оптимальной антиагрегантной терапии больным ИБС перед ЧКВ, с учетом генетического полиморфизма гена *CYP2C19*. Оценку отдаленных результатов в данной работе мы не проводили.

## Материалы и методы

В проспективное рандомизированное исследование, выполненное в отделении хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева в период с сентября по декабрь 2014 г., включены 124 пациента (93 мужчин и 31 женщина).

Критерии включения: ИБС, стабильная стенокардия II–IV функционального класса, класс стенокардии определялся по Канадской классификации (CCS), с подтвержденным по данным коронарографии стенозирующим атеросклерозом КА, требующим проведения ЧКВ; применение двухкомпонентной ААТ (АСК + клопидогрел).

Критерии исключения: острый коронарный синдром; геморрагический синдром, наличие в анамнезе данных о кровотечении любой природы в течение последних 6 мес; заболевания, предрасполагающие к потенциальному кровотечению (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз); документально подтвержденная непереносимость препаратов из группы тииенопирединов; выраженная печеночная недостаточность; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта <50 мл/мин); любые заболевания крови; любые заболевания эндокринных желез; любые заболевания, требующие от пациента регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональных препаратов (артриты, остеоартрозы, бронхиальная астма и т.д.).

**Определение.** Диагноз ИБС установлен на основании клинических и инструментальных критериев, принятых в объединенных рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярных хирургов (European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), а также в рекомендациях Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА/АСР/ААТS//PCNA/SCAI/STS) [1, 2].

Показания к ЧКВ и стентированию КА определяли совместно кардиолог и кардиохирург также на основании критериев, принятых в перечисленных выше рекомендациях.

Прием АСК и всех ее кишечнорастворимых форм в данном исследовании считали равнозначным. Клопидогрел и тикагрелол больные получали только в виде оригинального препарата.

Структура исследования представлена на рис. 1.

Все больные перед включением в исследование исходно получали двойную антиагрегантную терапию: клопидогрел 600 мг + АСК 300 мг в качестве насыщающей дозы антиагрегантов перед планируемым вмешательством (ЧКВ со стентированием КА).

На первом этапе исследования пациентам проводили генетическое исследование для выявления носительства аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 — *CYP2C19*\*1 и \*2 с использованием аппарата Spartan RX («Spartan Bioscience Inc.») согласно протоколу производителя. Работа аппарата основана на принципе специфичной для аллеля полимеразной цепной реакции с образцом выделенной ДНК из мазка слюны. Время проведения исследования 60 мин. В качестве материала для исследования использовали эпителий мазка слюны пациента.

### Сведения об авторах:

Бокерия Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., г.н.с.

Шварц Владимир Александрович — к.м.н., м.н.с.

Коасари Антон Каренович — к.м.н., м.н.с.

Донаканян Сергей Агванович — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург

### Контактная информация:

Кудзоева Залина Фидаровна — м.н.с.; 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135; тел.: +7(926)879-2239, +7(495)414-7823; e-mail: zaika210@mail.ru

Интерпретация результатов проведения генетического исследования:

CYP2C19\*1/\*1 — не является носителем аллеля CYP2C19\*2, CYP2C19\*2/\*1 — является носителем одного аллеля CYP2C19\*2, CYP2C19\*2/\*2 — является носителем двух аллелей CYP2C19\*2, Inconclusive — требуется повторить исследование.

Из всех больных выделяли 3 группы пациентов соответственно результатам генетического тестирования: 1-я — 81 пациент с CYP2C19\*1/\*1, 2-я — 43 пациента, у которых выявлен как минимум один аллель CYP2C19\*2 и 3-я — носители двух аллелей CYP2C19\*2. Больных — носителей двух аллелей CYP2C19\*2 не оказалось.

Затем всем проводили оценку эффективности антиагрегантной терапии с помощью световой агрегации тромбоцитов по Борну. Исследование световой индуцированной аденозиндифосфатом агрегации тромбоцитов с 5 ммоль/л выполняли с помощью анализатора агрегации тромбоцитов счетчика 230 LA (НПФ «Биола», Россия).

Группа носителей одного аллеля (CYP2C19\*2/\*1) случайным образом была разделена на 3 подгруппы в зависимости от дальнейшей АТТ. Рандомизацию осуществляли при помощи онлайн генератора случайных целых чисел на 3 группы (<http://www.random.org>).

**АТТ.** В 1-й подгруппе терапию не изменяли, схема сохранилась исходная: клопидогрел 75 мг + АСК 300 мг в ранние сроки после операции с последующей рекомендацией перехода на клопидогрел 75 мг + АСК 100 мг. Во 2-й подгруппе увеличили дозу клопидогрела до 150 мг/сут, АСК сохранили в той же дозе. В итоге схема лечения во 2-й подгруппе выглядела следующим образом: клопидогрел 150 мг + АСК 300 мг в ранние сроки после операции с последующей рекомендацией перехода на клопидогрел 75 мг + АСК 100 мг. В 3-й подгруппе изменили терапию полностью на схему тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки + АСК 300 мг в ранние сроки после операции с последующей рекомендацией перехода на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки + АСК 100 мг.

Через 3 сут согласно структуре исследования во всех 3 подгруппах выполнено повторное исследование агрегации тромбоцитов тем же способом, с использования того же анализатора.

Стентирование КА выполняли всем больным с имплантацией стентов с лекарственным покрытием второго поколения (XIENCE V фирма «Abbot Vascular», Resolute Integrity фирмы «Medtronic»).

**Статистический анализ.** Анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 («StatSoft», США). Данные представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении или Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения двух независимых и зависимых выборок при нормальном распределении использовали параметрический двусторонний критерий  $t$  Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий  $U$  Манна—Уитни. При сравнении 3 групп применяли непараметрический критерий для сравнения нескольких независимых выборок Крускала—Уоллиса.

## Результаты

Исходно обследовали 124 пациента (93 мужчин и 31 женщина), средний возраст которых составил 58,9±6,44 года. Основные клинические и лабораторно-инструментальные показатели представлены в **таблице 1**.

Распространенность носительства хотя бы одного из аллелей CYP2C19\*2 в нашем исследовании наблюдалось у 43 (35%) пациентов.

При сравнении исходных уровней агрегации тромбоцитов на фоне одинаковой дезагрегантной терапии между группами CYP2C19 \*1/\*1 и CYP2C19 \*1/\*2 выявлены статистически значимые отличия: 32,7±11,6 против 44,8±12,9 ( $p=0,0024$ ). Результаты представлены на **рис. 2**.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика 124 пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	58,9±6,44
Пол:	
мужчины	93 (75)
женщины	31 (25)
Масса тела, кг	81,6±10,3
Курение	54 (44)
Перенес ИМ	35 (28)
ОНМК/мозговой инсульт	3 (2,4)
СД	15 (12)
ХОБЛ	15 (12)
АГ	84 (68)
Дислипидемия	65 (52)
EuroScore 2	1,58 (1,28; 2)
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>	
Полиморфизм:	
CYP2C19 *1/*1	81 (65)
CYP2C19 *1/*2	43 (35)
CYP2C19 *2/*2	0
ФВ, %	62 (56; 67)
КДР, см	5,3 (4,9; 5,6)
КДО, мл	134 (115; 155)
ЛП, см	4,1 (3,9; 4,4)
Медикаментозное лечение:	
ингибиторы АПФ	121 (98)
БАБ	121 (98)
статины	120 (97)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертония; ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БАБ — β-адреноблокаторы.

Рандомизация группы носителей CYP2C19 \*1/\*2 на 3 подгруппы определило следующую медикаментозную терапию у этих больных: АСК 300 мг + клопидогрел 75 мг у 15, АСК 300 мг + клопидогрел 150 мг у 14, АСК 300 мг + тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки у 14.

Клиническая характеристика подгрупп представлена в **табл. 2**.

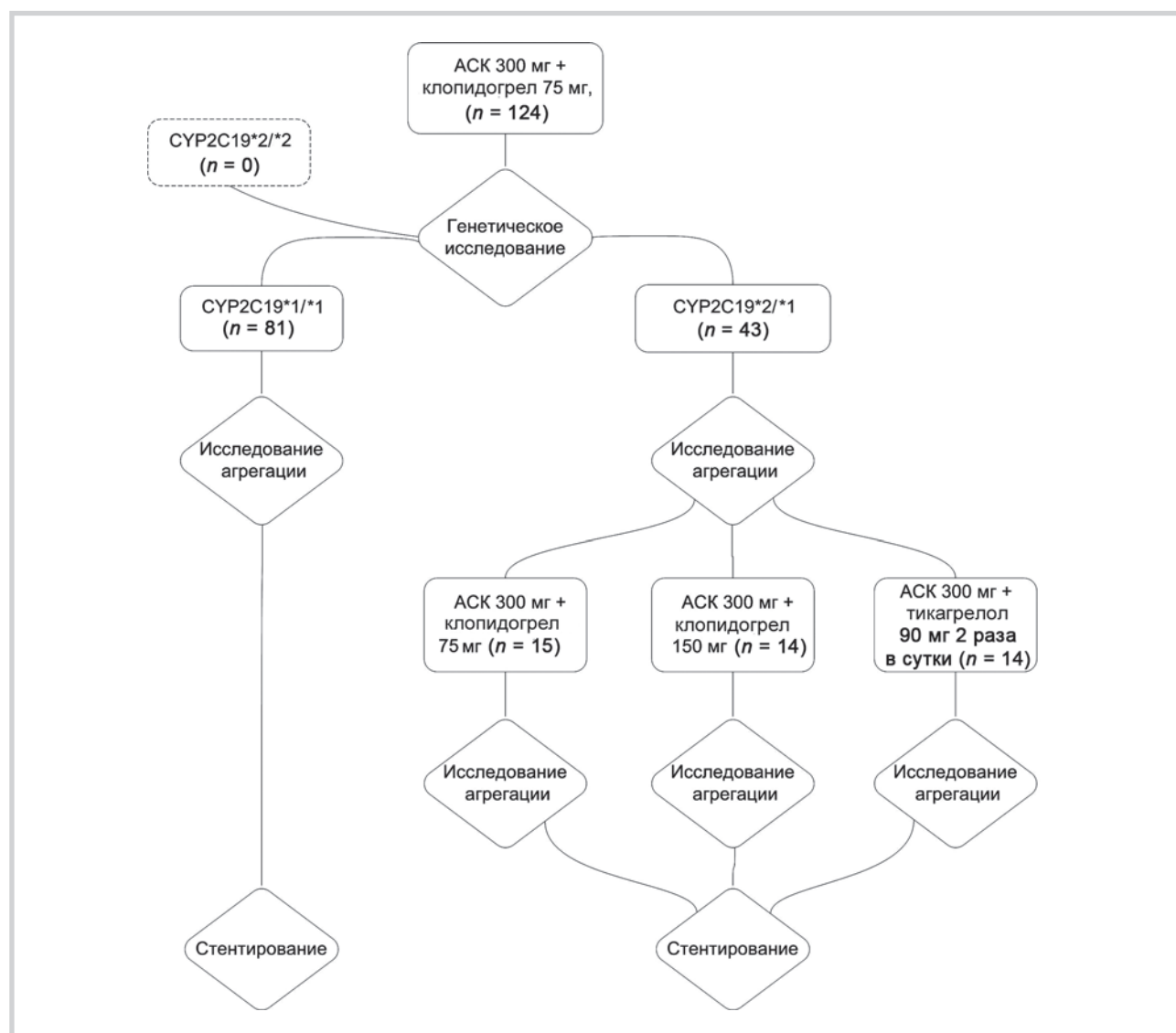
Данные повторного исследования агрегации тромбоцитов (через 3 дня после смены терапии) сравнили с исходными значениями в этих группах (**рис. 3**). Снижение агрегации тромбоцитов по сравнению с исходной выявлено во 2-й и 3-й подгруппах: с 51,1 (56,1; 43,4;  $p=0,0001$ ) до 41,7 (47,1; 35,9) и с 41,9 (55,4; 26,4) до 23,8 (32,2; 17,8;  $p=0,0056$ ).

В 1-й группе снижение уровня агрегации тромбоцитов по сравнению с исходной не выявлено: до смены терапии 43,3 (57,2; 33,2), после смены 41,8 (47,6; 38,1;  $p=0,72$ ).

**Ограничения исследования.** К ограничениям нашего исследования следует отнести сравнительно небольшое число, включенных в него пациентов. Кроме того, в данном исследовании возможности аппарата ограничены только исследованием генетического полиморфизма изоферментов гена CYP2C19 \*1 и \*2. Известно, что также

**Таблица 2.** Клиническая характеристика 3 подгрупп пациентов — носителей аллеля CYP2C19\*2/\*1 после рандомизации

Показатель	Подгруппа			p
	1-я (n=15)	2-я (n=14)	3-я (n=14)	
Возраст, годы	55,1±8,2	56,7±10,1	59±9,43	0,544
Масса тела, кг	83,4±9,1	79,9±11,1	82,1±10,5	0,359
Курение	7 (47)	6 (43)	5 (36)	0,854
Перенес ИМ	5 (33,3)	5 (36)	3 (21,4)	0,788
ОНМК/мозговой инсульт	1 (6)	0	0	0,342
СД	2 (13)	1 (7)	1 (7)	0,557
ХОБЛ	2 (13)	0	2 (14)	0,671
АГ	10 (67)	9(64)	10 (71)	0,889
Дислипидемия	10 (67)	7 (50)	8 (57)	0,543
EuroScore 2	1,58 (1,28; 2)	1,51 (1,18; 2)	1,08 (0,88; 2)	0,719



**Рис. 1.** Структура исследования.

имеется связь носительства изоферментов гена CYP2C19 \*2 и \*3 с терапевтическим эффектом клопидогрела. Однако носительство CYP2C19\*3 редко встречается во многих

этнических группах и доля пациентов, которые являются носителями по крайней мере одной аллели CYP2C19\*3 среди европейцев составляет <1%.

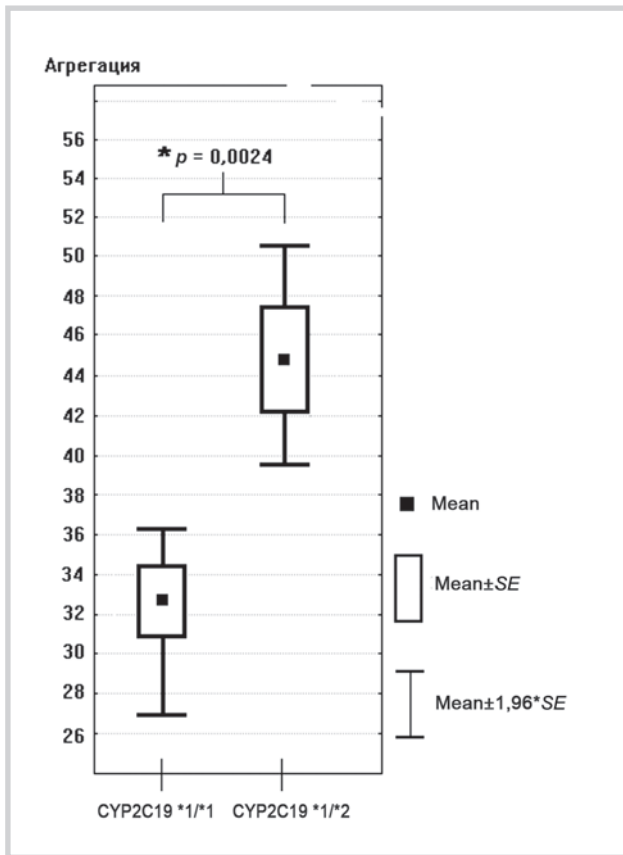


Рис. 2. Сравнение групп CYP2C19 \*1/\*1 и CYP2C19 1\*/2\* по агрегации тромбоцитов на фоне приема АСК 300 мг + клопидогрел 75 мг.

Для исследования функции тромбоцитов использовались не все имеющиеся методики, а только световая индуцированная аденозиндифосфатом агрегация тромбоцитов с 5 ммоль/л.

### Обсуждение

В нашем исследовании около 35% пациентов оказались носителями аллельного варианта гена CYP2C19 \*1/\*2. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, в которой различные авторы приводят сходные цифры — от 10 до 44% [17, 19, 23].

Носительство данного аллеля уменьшает максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой активного метаболита клопидогрела на 30–50% после нагрузочных доз 300 или 600 мг и поддерживающей дозы 75 мг. Меньшая экспозиция к активному метаболиту сопровождается меньшим торможением и более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. В исследовании TRITON-TIMI 38 на фоне лечения клопидогрелом носители по крайней мере одного аллеля со сниженной функцией (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 и др.) гена CYP2C19 (примерно 30% обследованной группы) имели относительное снижение на 32,4% экспозиции плазмы к активному метаболиту клопидогрела по сравнению с носителями этой аллели ( $p < 0,001$ ). У носителей выявлено также абсолютное уменьшение максимальной агрегации в ответ на клопидогрел, которая была на 9% меньше, чем у носителей ( $p < 0,001$ ) [20]. В другом исследовании D. Trenk и соавт. [24] оценивали связь аллельного варианта гена CYP2C19\*2 с высокой (>14%) остаточной агрегацией тромбоцитов (OAT) на фоне приема клопидогрела. Индуцированную

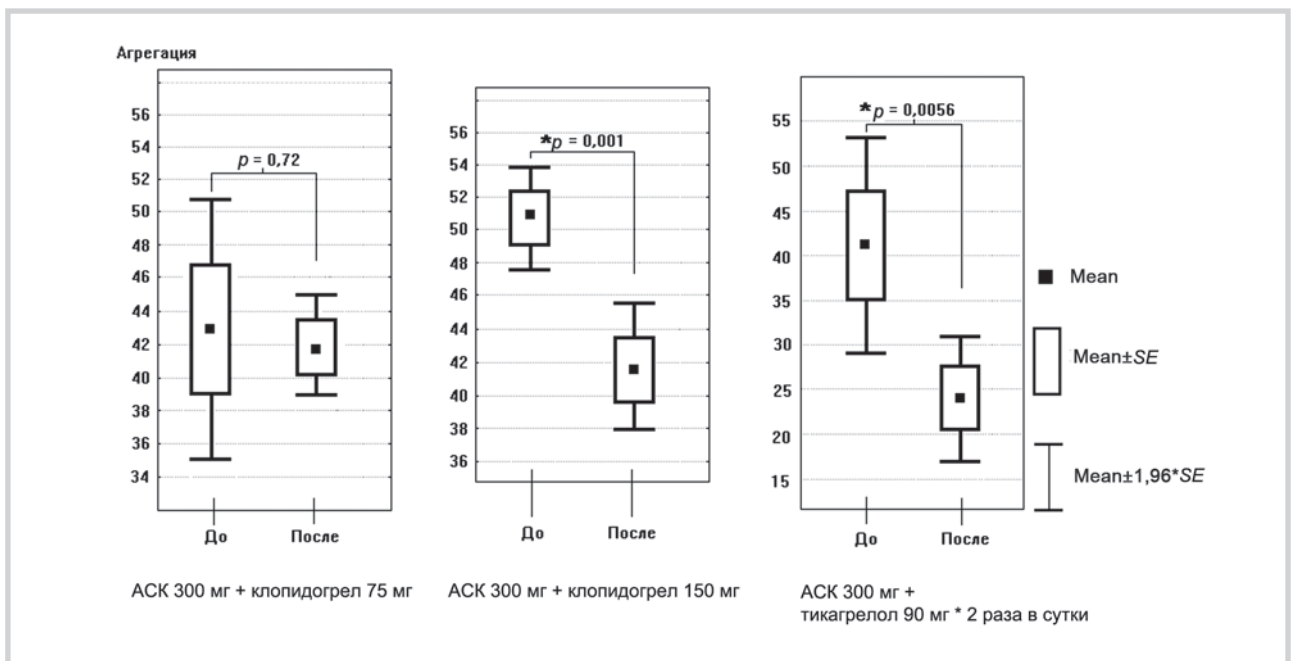


Рис. 3. Результаты сравнения агрегации тромбоцитов исходной и после смены терапии в 3 подгруппах.

аденозиндифосфатом ОАТ (5 ммоль/л) измеряли после нагрузочной дозы 600 мг и первой поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг перед выпиской. Из включенных больных 552 (69,3%) оказались гомозиготами дикого типа по *CYP2C19* (\*1/\*1), а 245 (30,7%) носителями, по крайней мере, одного аллеля \*2. На фоне приема клопидогрела ОАТ была более высокой ( $p < 0,001$ ) у носителей \*2 — 23,0 (8,0; 38,0) против 11,0 (3,0; 28,0) после нагрузочной дозы и 11,0 (5,0; 22,0) против 7,0 (3,0; 14,0) перед выпиской [24].

Несмотря на то что в настоящее время выполнен ряд исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору антиагрегантов, достаточных доказательных данных для практического применения генетического теста перед назначением двухкомпонентной ААТ нет [25, 26]. Согласно данным рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества от 2014 г. пациенты с ОКС из группы среднего и высокого риска в отсутствие противопоказаний должны получать новый блокатор P2Y<sub>12</sub>. Оценка функции тромбоцитов в этих случаях не рекомендована. Пациенты со стабильной стенокардией после операции стентирования КА или высокого риска при наличии показаний согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического общества должны принимать клопидогрел, прием новых антиагрегантных препаратов не рекомендован.

Однако, по нашему мнению, эта тема является крайне актуальной и нуждается в дальнейшем изучении. Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и медицинских препаратов рекомендует применение фармакогенетического тестирования у всех пациентов, которым показана терапия клопидогрелом, для персонализации выбора антиагрегантов (регламентирована в инструкции к клопидогрелу). Европейская ассоциация на данный момент не регламентирует использование теста. Тест включен в практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда.

В нашем исследовании показано, что смена ААТ в группе носителей аллеля *CYP2C19*\*2 (увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут либо замена тикагрелором, метаболизм которого не связан с системой CYP) значительно влияет на снижение агрегации тромбоцитов, что потенциально может снижать риск развития ССО. В нашем исследовании тикагрелор был назначен пациентам со стабильной стенокардией на основании данных генетического тестирования ввиду высокой остаточной реак-

тивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела с целью доказательства высказанной гипотезы. В дальнейшем пациенты получали клопидогрел в стандартной либо увеличенной дозировке.

Доказано, что увеличение средних показателей агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ более чем на 40% увеличивает риск развития тяжелых ССО [24, 27, 28]. Поэтому генотипирование как метод определения причин резистентности к ААТ может быть рекомендован пациентам, которым показан прием двухкомпонентной ААТ. В случае лабораторной резистентности на фоне полиморфизма *CYP2C19*\*2 следует рассмотреть вопрос о замене клопидогрела другим антиагрегантом, метаболизм которого не связан с системой CYP (тикагрелор и др.), либо об увеличении дозы клопидогрела.

## Заключение

Определение полиморфизма гена *CYP2C19* крайне актуально, поскольку позволяет осуществлять персонализированный подход к назначению ААТ всем пациентам, принимающим клопидогрел. Особенно это касается группы высокого риска — пациентов с имплантированными стентами после АКШ, ввиду высокой распространенности раннего тромбоза стентов у пациентов с ОКС после ЧКВ со стентированием КА.

Полученные в данном исследовании результаты показывают возможность использования тестирования на полиморфизм *CYP2C19*\*2 для индивидуального подбора медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, которым показана двухкомпонентная ААТ.

Ожидается расширение возможностей аппарата для неинвазивной диагностики полиморфизма *CYP2C19* (\*1, \*2—\*8, \*17), для получения полноценной информации о возможном влиянии на функцию агрегации тромбоцитов.

В настоящее время проводятся крупные клинические исследования с изучением клинических исходов и оценкой экономической эффективности для улучшения доказательной базы.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда №15-15-30040 — «Патофизиологические механизмы метаболических нарушений у больных после операций на сердце».*

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- William Wijns, Philippe Kolh, Nicolas Danchin, Carlo Di Mario, Volkmar Falk, Thierry Folliguet, Scot Garg, Kurt Huber, Stefan James, Juhani Knuuti, Jose Lopez-Sendon, Jean Marco, Lorenzo Menicanti, Miodrag Ostojic, Massimo F Piepoli, Charles Pirllet, Jose L Pomar, Nicolaus Reifart, Flavio L Ribichini, Martin J. Schalij, Paul Sergeant, Patrick W Serruys, Sigmund Silber, Miguel Sousa Uva, David Taggart, Alec Vahanian, Angelo Auricchio, Jeroen Bax, Claudio Ceconi, Veronica Dean, Gerasimos Filippatos, Christian Funck-Brentano, Richard Hobbs, Peter Kearney, Theresa McDonagh, Bogdan A Popescu, Zeljko Reiner, Udo Sechtem, Per Anton Sirnes, Michal Tendera, Panos E Vardas, Petr Widimsky, Philippe Kolh, Ottavio Alfieri, Joel Dunning, Stefano Elia, Pieter Kappetein, Ulf Lockowandt, George Sarris, Pascal Vouhe, Peter Kearney, Ludwig von Segesser, Stefan Agewall, Alexander Aladashvili, Dimitrios Alexopoulos, Manuel J Antunes, Enver Atalar, Aart Brutel de la Riviere, Alexander Doganov, Jaan Eha, Jean Fajadet, Rafael Ferreira, Jerome Garot, Julian Halcox, Yonathan Hasin, Stefan Janssens, Kari Kervinen, Gunther Laufer, Victor Legrand, Samer AM Nashef, Franz-Josef Neumann, Kari Niemela, Petros Nihoyannopoulos, Marko Noc, Jan J Piek, Jan Pirk, Yoseph Rozenman, Manel Sabate, Radovan Starc, Matthias Thielmann, David J Wheatley, Stephan Windecker, Marian Zembala. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-2555.

- doi:10.1093/eurheartj/ehq 277.
2. Stephan D Fihn, Julius M Gardin, Jonathan Abrams, Kathleen Berra, James C Blankenship, Apostolos P Dallas, Pamela S Douglas, JoAnne M Foody, Thomas C Gerber, Alan L Hinderliter, Spencer B King III, Paul D. Kligfield, Harlan M. Krumholz, Raymond Y K Kwong, Michael J Lim, Jane A Linderbaum, Michael J Mack, Mark A Munger, Richard L Prager, Joseph F Sabik, Leslee J Shaw, Joanna D Sikkema, Craig R Smith, Jr, Sidney C Smith, Jr, John A Spertus, Sankey V Williams. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:e354-e47. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
  3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533. doi:10.1016/S0140-6736(01)05701-4.
  4. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(1):51-56. doi:10.3122/jabfm.2009.01.070282.
  5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294:1224-1232. doi:10.1001/jama.294.10.1224.
  6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420. doi:10.1001/jama.288.19.2411.
  7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189. doi:10.1056/NEJ-Moa050522.
  8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:71-86. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
  9. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):841-848. doi:10.1160/TH09-06-0418.
  10. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(2):221-231.
  11. Schömig A. Ticagrelor — Is There Need for a New Player in the Antiplatelet-Therapy Field? *N Engl J Med*. 2009;361:1108-1111. doi:10.1056/NEJMe0906549.
  12. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-684. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029.
  13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015. doi:10.1056/NEJMoa070648.
  14. Pierre Deharo, Marie Loosveld, Guillaume Bonnet, Mathieu Pankert, Jacques Quilici, Marc Lambert, Valerie Verdier, Pierre Morange, Jean-Louis Bonnet, Marie-Christine Alessi, Thomas Cuisset. Impact of new P2Y12 blockers on platelet reactivity and clinical outcomes after acute coronary syndrome: Insight from a large single center registry. *IJC Heart & Vessels*. 2014;4:188-192. doi:10.1016/j.ijchv.2014.04.005
  15. Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И. Молекулярно-генетический подход к оптимизации современной антиагрегантной терапии. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012;84(2-1):143-152.
  16. Gurbel PA, Tantry US. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation*. 2012;125:1276-1287. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031195.
  17. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302(8):849-857. doi:10.1001/jama.2009.1232.
  18. Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):569-572. doi:10.1234/1819-6446-2010-4-569-572.
  19. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-362. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
  20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. 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;376(9749):1312-1319. doi:10.1016/S0140-6736(10)61273-1.
  21. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(24):2704-2714. doi:10.1001/jama.2011.1880.
  22. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. 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):1821-1830.

- doi:10.1001/jama.2010.1543.
23. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmöller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(4):303-312.  
doi:10.1007/s00228-003-0606-2.
24. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. 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(20):1925-1934.  
doi:10.1016/j.jacc.2007.12.056.
25. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305(11):1097-1105.  
doi:10.1001/jama.2011.290.
26. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA.* 2011;306(11):1215-1223.  
doi:10.1001/jama.2011.1332.
27. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512-518.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
28. Sibbing D, Stegherr 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;30(8):916-922.  
doi:10.1093/eurheartj/ehp041.

Поступила 16.02.2015