

## ПРОТОКОЛ: ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО НОСИТЕЛЬСТВА СУР2С19\*2 И \*17 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛОМ

Зеленская Е. М.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>2</sup>, Ганюков В. И.<sup>2</sup>, Кочергин Н. А.<sup>2</sup>, Апарцин К. А.<sup>3,4</sup>, Горохова А. В.<sup>3</sup>, Папешина С. А.<sup>3</sup>, Николаев К. Ю.<sup>5,6</sup>, Батуева К. Ю.<sup>7</sup>, Янковская С. В.<sup>1</sup>, Тронин А. В.<sup>1</sup>, Лифшиц Г. И.<sup>1,4,6</sup>

**Цель.** Оценить ассоциацию конечных точек эффективности и безопасности с одновременным носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19*: rs4244285 (\*2), и rs12248560 (\*17) при лечении клопидогрелом.

**Материал и методы.** В исследование включено 289 пациентов крупных городов Сибири, подвергшихся стентированию коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. Всем участникам были определены аллели *CYP2C19*\*2, \*3, \*17 и клинические исходы в течение 30 дней (тромботические осложнения, кровотечения).

**Результаты.** Было установлено, что одновременное носительство *CYP2C19*\*2 и *CYP2C19*\*17 аллелей ассоциировано с увеличением развития как серьезных нежелательных явлений тромботического характера по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов ( $p=0,016$ ), так и в целом нежелательных явлений, связанных со снижением эффективности клопидогрела ( $p=0,046$ ).

**Заключение.** Согласно результатам исследования, субъектов с генотипом \*2/\*17 следует отнести в группу пациентов с замедленным метаболизмом клопидогрела, так как в данной группе достоверно чаще были выявлены определенный или вероятный тромбоз установленного стента.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 113–117

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-113-117>

**Ключевые слова:** *CYP2C19*, клопидогрел, тромбоз стента.

<sup>1</sup>ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>3</sup>ГБУЗ Иркутская область "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск; <sup>4</sup>ФГБНУ Иркутский научный центр Сибирского

отделения Российской академии наук, Иркутск; <sup>5</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск; <sup>6</sup>ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; <sup>7</sup>БУ ВО Сургутский государственный университет Минобрнауки России, Сургут, Россия.

Зеленская Е. М.\* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Кочергин Н. А. — н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинических исследований, Горохова А. В. — н.с. лаборатории клинических исследований, Папешина С. А. — врач, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, Батуева К. Ю. — врач, Янковская С. В. — студент, Тронин А. В. — сотрудник лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[helenzlnsk@gmail.com](mailto:helenzlnsk@gmail.com)

ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Рукопись получена 11.09.2017

Рецензия получена 12.09.2017

Принята к публикации 18.09.2017

## THE PROTOCOL: INFLUENCE OF THE COMBINATION CARRIAGE *CYP2C19*\*2 AND \*17 ON EFFICACY OF CLOPIDOGREL

Zelenskaya E. M.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>2</sup>, Ganyukov V. I.<sup>2</sup>, Kochergin N. A.<sup>2</sup>, Apartsin K. A.<sup>3,4</sup>, Gorokhova A. V.<sup>3</sup>, Papeshina S. A.<sup>3</sup>, Nikolaev K. Yu.<sup>5,6</sup>, Batueva K. Yu.<sup>7</sup>, Yankovskaya S. V.<sup>1</sup>, Tronin A. V.<sup>1</sup>, Lifshits G. I.<sup>1,4,6</sup>

**Aim.** To assess the association of efficacy and safety endpoints with simultaneous carriage of polymorphic variants of the gene *CYP2C19*: rs4244285 (\*2), and rs12248560 (\*17) in treatment with clopidogrel.

**Material and methods.** In the study, 289 patients included, from large cities of Siberia, underwent coronary stenting for acute coronary syndrome. All participants were assessed for alleles *CYP2C19*\*2, \*3, \*17, and clinical outcomes were followed for 30 days (thrombotic complications, bleedings).

**Results.** It was found that simultaneous carriage of *CYP2C19*\*2 and *CYP2C19*\*17 alleles is associated with the risk of serious adverse events development of thrombotic origin comparing to the absence of such polymorphism carriage ( $p=0,016$ ), and with general adverse events risk related to insufficiency of clopidogrel action ( $p=0,046$ ).

**Conclusion.** According to the study results, subjects with the \*2/\*17 carriage should be classified to a delayed clopidogrel metabolism group, as in the group definite and probable stent thrombosis were found significantly more prevalent.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 113–117

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-113-117>

**Key words:** *CYP2C19*, clopidogrel, stent thrombosis.

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk;

<sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>3</sup>Irkutskaya Oblast Clinical Hospital of the "Sign of Honour" Award, Irkutsk;

<sup>4</sup>Irkutsk Scientific Center of SD RAS, Irkutsk;

<sup>5</sup>SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of SD RAS, Novosibirsk;

<sup>6</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk;

<sup>7</sup>Surgut State University, Surgut, Russia.

В России для профилактики осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) в состав комплексного лечения входит клопидогрел [1]. В настоящее время обсуждается длительная антиагрегантная терапия

после ОКС сроком до 3 лет. Широко известно влияние полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3), rs12248560 (\*17)) на фармакодинамику этого препарата [2]. Показано, что носители

**Таблица 1**  
**Клинико-демографические данные**

Параметры, единицы измерения	Пациенты
Возраст, годы	59,0±11,3
Число мужчин, n (%)	218 (75,1%)
<b>Анамнез жизни и сопутствующие заболевания</b>	
ИБС, ИМ, n (%)	50 (17,3%)
Артериальная гипертензия, n (%)	213 (73,7%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	63 (21,8%)
ФВ ЛЖ <45%, n (%)	17 (5,9%)
<b>Факторы риска</b>	
Почечная недостаточность, n (%)	1 (0,3%)
Сахарный диабет, n (%)	38 (13,1%)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	44 (15,2%)
Курение, n (%)	150 (51,9%)
<b>Сопутствующее лечение в течение 14 дней до госпитализации</b>	
Аспирин, n (%)	53 (18,3%)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	4 (1,4%)
Варфарин, n (%)	0
Тромболитическая терапия, n (%)	0

CYP2C19 \*2 и CYP2C19\*3 аллелей имели более высокий уровень активного метаболита, менее эффективное ингибирование тромбоцитов и более высокий риск тромбозов после чрескожного коронарного вмешательства [3]. На основании генотипирования по CYP2C19 можно выявить следующие варианты метаболизма клопидогрела: ультрабыстрый (\*1/\*17, \*17/\*17), экстенсивный (\*1/\*1), промежуточный (например, \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17), и медленные (например, \*2/\*2, \*2/\*3), что помогает подобрать оптимальную лечебную тактику [4].

Однако у пациентов с ОКС эффекты одновременного носительства CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 остаются практически не изученными и требуют дальнейшего уточнения [5].

### Материал и методы

В исследование включено 289 жителей крупных городов Центральной (Новосибирск, Кемерово), Восточной (Иркутск), Северной (Сургут) Сибири, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу ОКС. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальными этическими комитетами вовлеченных в него организаций. У всех пациентов при включении в исследование проводили анализ жалоб, анамнестических данных. Оценку тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий производили на основании следующих критериев:

0 — нет гемодинамически значимого поражения (более 70%) проксимальных отделов трех магистральных сосудов (передняя нисходящая артерия (ПНА),

огибающая ветвь (ОВ) и правая коронарная артерия (ПКА)), а также в стволе левой коронарной артерии (ЛКА) (более 50%).

1 — есть гемодинамически значимое поражение (более 70%) в проксимальном отделе одного из сосудов: ПНА, ОВ и ПКА; в стволе ЛКА поражение менее 50%.

2 — есть гемодинамически значимое поражение (более 70%) в проксимальных отделах двух любых сосудов: ПНА, ОВ и ПКА; в стволе ЛКА поражение менее 50%.

3 — есть гемодинамически значимое поражение (более 70%) в проксимальных отделах всех трех сосудов: ПНА, ОВ и ПКА; в стволе ЛКА поражение более 50% [6].

Всем больным в составе комплексной медикаментозной терапии была назначена двойная антиагрегантная терапия. Пациенты получали клопидогрел в дозе 300 мг — нагрузочная, 75 мг — поддерживающая. Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование. Забор крови проводили на 3-5 сутки от начала госпитализации. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли фенол-хлороформным методом. Определение аллелей CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 и CYP2C19\*17 проводили методом ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием TaqMan зондов.

В качестве конечной точки эффективности регистрировали определенный или вероятный тромбоз коронарного стента (по критериям Academic Research Consortium), конечными точками безопасности являлись большие и умеренные клинически значимые кровотечения (по критериям группы TIMI) [7].

При статистической обработке ассоциации между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Для многофакторного анализа применялись бинарная логистическая регрессия. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

### Результаты

В исследовании приняло участие 289 пациентов (71 женщина и 218 мужчин, средний возраст 59,0±11,3 лет), перенесших экстренное стентирование коронарных сосудов по поводу ОКС и получающих терапию клопидогрелем. Клинико-демографические данные приведены в таблице 1.

Было определена частота носительства полиморфных аллелей гена CYP2C19 (табл. 2), а также распределение аллелей по гаплотипам (табл. 3).

Среди пациентов была выделена и проверена на наличие ассоциации с увеличением развития

Таблица 2

Частота полиморфных вариантов CYP2C19 \*2, \*3 и \*17

Аллель	Гомозигота дикого типа n, (%)	Гетерозигота n, (%)	Гомозигота по вариантному аллелю n, (%)	Частота аллеля (%)
CYP2C19*2	224 (77,5)	62 (21,5)	3 (1,0)	11,8
CYP2C19*3	283 (98,0)	5 (1,7)	1 (0,3)	1,2
CYP2C19*17	157 (54,3)	102 (35,3)	30 (10,4)	28,2

Таблица 3

Распределение по гаплотипам полиморфных аллелей CYP2C19 \*2, \*3 и \*17

Носительство полиморфных вариантов CYP2C19	Количество пациентов, n, (%)
*2 (+)/*3(+)/*17(+)	0 (0)
*2 (+)/*3(+)/*17(-)	0 (0)
*2 (+)/*3(-)/*17(+)	15 (5,5)
*2 (-)/*3(+)/*17(+)	1 (0,3)
*2 (+)/*3(-)/*17(-)	51 (17,6)
*2 (-)/*3(-)/*17(+)	118 (40,8)
*2 (-)/*3(+)/*17(-)	5 (1,7)
*2 (-)/*3(-)/*17(-)	99 (34,1)

Таблица 4

Ассоциация одновременного носительства полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 с увеличением частоты развития СНЯ тромботического характера по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов

		СНЯ		Всего
		Нет	Есть	
Одновременное носительство CYP2C19*2 и CYP2C19*17	есть	количество 12	3	15
		% общего итога 80,0%	20,0%	100,0%
	нет	количество 95	4	99
		% общего итога 96,0%	4,0%	100,0%
Всего		количество 107	7	114
% общего итога		93,9%	6,1%	100,0%

Таблица 5

Доказательство ассоциации одновременного носительства полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 с увеличением частоты развития СНЯ тромботического характера по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов

	Значение	df	Критерий Фишера (двусторонний)
Корреляция Пирсона	5,757(b)	1	0,016
Отношение правдоподобия	4,106	1	0,043
Линейно-линейная связь	5,706	1	0,017
N	114		

Таблица 6

Ассоциация одновременного носительства полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 с увеличением частоты развития любых конечных точек эффективности по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов

		СНЯ+НЯ		Всего
		нет	есть	
Одновременное носительство CYP2C19*2 и CYP2C19*17	есть	Количество 10	5	15
		% общего итога 66,7%	33,3%	100,0%
	нет	Количество 87	12	99
		% общего итога 86,9%	13,1%	100,0%
Всего		Количество 96	18	114
% общего итога		84,2%	15,8%	100,0%

Таблица 7

Доказательство ассоциации одновременного носительства полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 с увеличением частоты развития любых конечных точек эффективности по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов

	Значение	df	Критерий Фишера (двусторонний)
Корреляция Пирсона	3,998(b)	1	0,046
Отношение правдоподобия	3,352	1	0,067
Линейно-линейная связь	3,963	1	0,047
N	114		

конечных точек эффективности и безопасности группа лиц с одновременным носительством полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17. Группой сравнения выступили пациенты, не имеющие ни одного

из исследуемых аллелей. Характеристика групп и проверка ассоциации представлена в таблицах ниже (табл. 4-7).

Было установлено, что одновременное носительство CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 аллелей ассоциировано с увеличением развития как серьезных нежелательных явлений тромботического характера по сравнению с отсутствием носительства данных полиморфизмов (p=0,016), так и в целом с частотой нежелательных явлений, связанных со снижением эффективности клопидогрела (p=0,046).

Также в группе носителей полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 были выявлены следующие особенности.

По сравнению с контрольной группой, у этих пациентов нежелательные явления, связанные с приемом клопидогрела, достоверно чаще ассоциировались с бифуркационным поражением стентированного сосуда ( $\chi^2=9,231$ ,  $p=0,002$ ), чего не наблюдалось в контрольной группе ( $\chi^2=0,398$ ,  $p=0,528$ ).

Также среди этой группы пациентов нежелательные явления, связанные с приемом клопидогрела, достоверно ассоциировались с количеством гемодинамически значимых стенозов в коронарных сосудах (стеноз >70%) ( $r=0,722$ ,  $p=0,004$ ). В контрольной группе такой ассоциации не наблюдалось ( $r=0,136$ ,  $p=0,179$ ).

В группе пациентов, не являющихся носителями ни одного из исследуемых полиморфизмов (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 и CYP2C19\*17) были обнаружены следующие особенности.

У молодых пациентов (возраст — менее 45 лет) чаще отмечались серьезные нежелательные явления, связанные с неэффективностью клопидогрела, чем у пациентов старше 45 лет ( $\chi^2=8,510$ ,  $p=0,004$ ).

Также наблюдалась ассоциация между серьезными нежелательными явлениями и анамнестическими данными о наличии сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) у родственников первой линии ( $\chi^2=5,615$ ,  $p=0,018$ ).

У группы пациентов, не являющихся носителями ни одного из исследуемых полиморфизмов, в результате корреляционного анализа методом Пирсона были обнаружены следующие ассоциации (достоверно). Ассоциация между фракцией выброса левого желудочка менее 45% и наличием любой конечной точки безопасности (как массивные кровотечения, так и незначительные) ( $\chi^2=4,348$ ,  $p=0,037$ ), любыми нежелательными явлениями, связанными с приемом клопидогрела (незначительные кровотечения и появление более ангинозного характера при умеренных и незначительных физических нагрузках) ( $\chi^2=6,944$ ,  $p=0,008$ ), а также отдельно нежелательными явлениями, связанными с безопасностью применения препарата ( $\chi^2=5,174$ ,  $p=0,023$ ).

### Обсуждение

Наибольшую актуальность для пациентов с ОКС имеет определение аллельного варианта CYP2C19\*2, так как наличие этого аллеля достоверно ассоциировано с более частым возникновением тромботических осложнений — это показано во многих крупных исследованиях [8, 9].

Аллель CYP2C19\*17 у пациентов с данной патологией определяют намного реже, и в основном исследуют его частоту у здоровых добровольцев [5] или пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы по поводу язвенной болезни [10]. В нашем исследовании частота встречаемости пациентов с генотипом \*2/\*17 составила 5,5%, что больше, чем

у здоровых европеоидов по данным литературы (2,4–3,3%) [11, 12]. Аллельные варианты CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 изолированно встречались значительно чаще (в 17,6% и 40,8%, соответственно).

Согласно немногочисленным данным литературы, лиц с генотипом \*2/\*17 принято относить к группе пациентов с промежуточным метаболизмом клопидогрела [13] либо к пациентам с неизвестной активностью фермента [12].

Этот вывод был получен на основании данных о том, что каждый аллель в отдельности является независимым предиктором изменения остаточной агрегации тромбоцитов (конечные точки в этом исследовании не оценивались) [14]. Однако результаты нашего исследования позволяют предположить, что субъектов с генотипом \*2/\*17 следует отнести в группу пациентов с медленным метаболизмом клопидогрела, так как в этой группе достоверно чаще были выявлены определенный или вероятный тромбоз установленного стента.

Обращают на себя внимание результаты, полученные на группе пациентов, не являющихся носителями исследуемых полиморфных аллелей. Ассоциация серьезных нежелательных явлений и наличия семейной предрасположенности к ССЗ могут свидетельствовать о наличии других значимых наследственных факторов, влияющих на тяжесть ССЗ. Так, описано влияние полиморфизмов гена, кодирующего рецептор 2 типа к эндотелиальному фактору роста VEGFR2, на развитие неблагоприятных исходов после СКС по поводу ОКС. Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых событий [15].

Ассоциация низкой фракции выброса левого желудочка (менее 45%) с наличием различных осложнений в срок до 30 дней после стентирования может быть объяснена общим тяжелым состоянием этих пациентов. Таким образом, в развитии нежелательных явлений могли сыграть роль не генетические факторы, а тяжесть состояния пациента.

### Заключение

Эффекты одновременного носительства CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 или CYP2C19\*3 и CYP2C19\*17 являются спорными и малоизученными и требуют дальнейшего изучения. Генотипирование по CYP2C19\*2/\*3/\*17 позволяет отнести пациента к группе лиц с определенным уровнем метаболизма клопидогрела (EM/PM/IM/UM) и в дальнейшем помогает подобрать оптимальную лечебную тактику.

Результаты нашего исследования позволяют отнести пациентов с генотипом \*2/\*17 в группу лиц с медленным метаболизмом клопидогрела. Это определяет необходимость выбора для этих пациентов других антиагрегантных препаратов в схемах двойной антиагрегантной терапии.

## Литература

1. Clinical guidelines of diagnostics and treatment of acute coronary syndrome in the system of medical support of population in emergency situations. All-Russian scientific society of cardiology. Moscow 2013, p.22 (In Russ.) Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома в системе медицинского обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва 2013; с. 22.
2. Zhang HZ, Kim MH, Guo LZ, et al. CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2016; 34 (7): 325-31.
3. Gong Y, Crown N. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2856-64.
4. Amin AM, Sheau Chin L, Azri Mohamed Noor D, et al. The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The Role of Integrative Pharmacogenetics and Pharmacometabolomics *Cardiol Res Pract.* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421156>.
5. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16 (2): 113-23.
6. Daoulah A, Elkhateeb OE, Nasser SA, et al. Socioeconomic Factors and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Multicentre Study of Arabian Gulf States. *Open Cardiovasc Med J.* 2017; 11: 47-57.
7. Lifshits GI, Aparsin KA. A prospective multicenter study "PROTOCOL: Personalized therapy by clopidogrel after coronary stenting for acute coronary syndromes, taking into account genetic polymorphisms. *Good clinical practice*, 2015; 1: 78-86 (In Russ.) Лифшиц Г.И., Апарсин К.А. Проспективное многоцентровое исследование "ПРОТОКОЛ: Персонализированная терапия клопидогрелем при стентировании по поводу Острого Коронарного синдрома с учетом генетических полиморфизмов". *Качественная клиническая практика* 2015; 1: 78-86.
8. 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 (1): 1821-30.
9. 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.
10. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, et al. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 27 (8): 111-14.
11. Payan M, Tajik N, Rouini MR, et al. Genotype and allele frequency of CYP2C19\*17 in a healthy Iranian population. *Med J Islam Repub Iran.* 2015; 29: 269.
12. Strom CM, Goos D, Crossley B, et al. Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genet Med.* 2012; 14 (1): 95-100.
13. Ahmad T, Vora D, Backer RC, et al. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat. Rev. Cardiology* 2011; 8 (10): 560-71.
14. Sibbing D, Gebhard D, Koch W. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1685-93.
15. Kireeva VV, Koch NV, Lifschits GI, et al. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutic aspects. *Russ J Cardiol* 2014; 10 (114): 64-8 DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-64-68 (In Russ.) Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 10 (114): 64-8. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-64-68