

ИССЛЕДОВАНИЕ “ПРОТОКОЛ”: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В РАМКАХ ПРОЕКТА

Зеленская Е. М.¹, Субботовская А. И.¹, Ганюков В. И.², Кочергин Н. А.², Барбарич В. Б.³, Сараева Н. О.⁴, Выбиванцева А. В.^{4,5}, Апарцин К. А.^{5,6}, Лифшиц Г. И.^{1,6}

Цель. Выявление ассоциации между наличием полиморфизма гена CYP2C19*2 и повторным ранним тромбозом коронарного стента, а также парадоксальным лабораторным ответом на прием клопидогреля у пациентов — жителей Сибирского региона — после острого коронарного синдрома.

Материал и методы. Обследовано 105 человек, госпитализированных для проведения стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома, не получавших ранее клопидогрель. Проводилась оценка полиморфизмов гена CYP2C19: *2, *3, *17 аллелей, оценка агрегации тромбоцитов с АДФ до и после приема клопидогреля, конечных точек безопасности и эффективности в течение 30 дней (тромботические осложнения, кровотечения).

Результаты. На исследованной выборке достоверной ассоциации между носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и лабораторной парадоксальной реакцией не обнаружено. Была обнаружена достоверная ассоциация между носительством аллеля CYP2C19*17 и наличием кровотечений. При сравнении групп пациентов, имеющих и не имеющих осложнения, связанные с приемом клопидогреля (как тромботических, так и кровотечений), обнаружено достоверное различие по показателю остаточной агрегации тромбоцитов.

Заключение. Полученные результаты могут быть крайне важны для принятия решений о стратегии двойной антиагрегантной терапии и тактике выбора лекарственных препаратов.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 75–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-75-80>

Ключевые слова: CYP2C19, клопидогрель, тромбоз стента, парадоксальная лабораторная реакция, остаточная агрегация тромбоцитов.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных

проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³Региональный сосудистый центр городской клинической больницы №1, Новосибирск; ⁴ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница, Иркутск; ⁵ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск; ⁶ФГБНУ Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск, Россия.

Зеленская Е. М. — м.н.с., лаборатории персонализированной медицины, Субботовская А. И. — к.м.н., зав. лабораторией генной диагностики, Ганюков В. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Кочергин Н. А. — н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Барбарич В. Б. — зав. отделением неотложной кардиологии, Сараева Н. О. — д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, Выбиванцева А. В. — м.н.с., лаборатории клинических исследований, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинических исследований, заместитель директора ФГБНУ ИНЦХТ по научно-лечебной работе, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий, Лифшиц Г. И.* — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gl62@mail.ru

АТ — антитромбоцитарная терапия, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, СКС — стентирование коронарных сосудов, HRM — High Resolution Melt analysis, ПР — показатель резистентности.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

THE “PROTOCOL” STUDY: PRELIMINARY RESULTS

Zelenskaya E. M.¹, Subbotovskaya A. I.¹, Ganyukov V. I.², Kochergin N. A.², Barbarich V. B.³, Saraeva N. O.⁴, Vybivantseva A. V.^{4,5}, Apartsin K. A.^{5,6}, Lifshitz G. I.^{1,6}

Aim. To reveal the association of gene polymorphism CYP2C19*2 and recurrent early stent thrombosis in coronary vessels, and paradoxal response to clopidogrel intake in patients — the inhabitants of Siberian Region — after acute coronary syndrome.

Material and methods. Totally 105 patients studied, hospitalized for stenting of coronary arteries in acute coronary syndrome, never received clopidogrel previously. The polymorphism of studied CYP2C19: *2, *3, *17 alleles, as assessment of platelet aggregation with ADP before and after clopidogrel intake, as of endpoints on safety and efficacy during 30 days (thrombotic complications, bleeding).

Results. Within the selected patients there was no any significant association of any CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3 alleles and paradoxical laboratory reaction. There was significant association of the CYP2C19*17 gene carriage and bleedings. When comparing the groups of patients having or not having complications related to clopidogrel (thrombotic or bleedings), there was significant difference in residual platelet aggregation.

Conclusion. The results of the study might be strongly significant for the decisions making on double antiplatelet therapy and on the tactics of drugs preference.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 75–80

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-75-80>

Key words: CYP2C19, clopidogrel, stent thrombosis, paradoxal laboratory reaction, residual platelet aggregation.

¹FSBSI Institute of chemical biology and fundamental medicine of SD RAS, Novosibirsk; ²FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Regional Vascular Center of the City Clinical Hospital №1, Novosibirsk; ⁴SBHI Irkutsk of the “Honor Award” Sign Regional Clinical Hospital, Irkutsk; ⁵FSBSI Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk; ⁶FSBSI Irkutsk Scientific Center of SD RAS, Irkutsk, Russia.

Одним из основных препаратов для антитромбоцитарной терапии (АТ) в кардиологии является клопидогрель, использование которого позволяет снизить частоту тромботических осложнений. Клопидогрель применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая тех, которым было про-

ведено стентирование коронарных сосудов (СКС). Часто используется двойная АТ (ДАТ), подразумевающая совместный прием клопидогреля и препаратов ацетилсалициловой кислоты [1]. Изменение активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогреля, в частности белков системы

цитохрома P450, особенно *CYP2C19*, является одной из причин неэффективности АТ, манифестирующей тромбозом стента после стентирования коронарных сосудов [2]. Существуют так называемые “медленные” и “быстрые” аллели гена *CYP2C19*, влияющие на метаболизм клопидогреля. Наибольшее влияние на метаболическую активность оказывают варианты *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* (замены Gly681Ala и Gly636Ala, соответственно), более чем в 90% случаев связанные со сниженной активностью цитохрома. Носительство же полиморфизма *CYP2C19*17* (замена Cys806Thr) связывают с усиленным метаболизмом субстратов [3].

Показано, что пациенты — носители хотя бы одного “медленного” аллеля *CYP2C19*2* имеют более высокую остаточную реактивность тромбоцитов после приема клопидогреля, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после установки коронарного стента и повышением вероятности его тромбоза [2, 4, 5]. Так, встречаемость носителей двух полиморфных аллелей *CYP2C19*, определяющих измененный метаболизм, составляет у европеоидов и негроидов 1-8% и 13-23% — у азиатов [6], что является существенным для гетерогенной популяции Сибири [7]. В пилотном исследовании, проведенном в Новосибирске в 2013г, было показано, что среди пациентов, получающих клопидогрель, у 12,5% наблюдалось повышение остаточной реакции тромбоцитов в сравнении с начальной, что значительно больше, чем описано в литературе [8]. Этот феномен получил название парадоксального ответа на клопидогрель.

В 2013г было запланировано и в настоящий момент реализуется проспективное многоцентровое наблюдательное исследование “ПРОТОКОЛ: Персонализированная терапия клопидогрелем при стентировании по поводу Острого Коронарного синдрома с учетом генетических полиморфизмов” с привлечением сосудистых центров Новосибирска (Региональный сосудистый центр городской клини-

ческой больницы №1), Иркутска (Региональный сосудистый центр Иркутской областной клинической больницы), Кемерово (Региональный сосудистый центр НИИ комплексных проблем ССЗ), Сургута (Окружной кардиологический диспансер “Центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”), куда поступают пациенты — жители Сибирского региона для проведения стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. Протокол и дизайн исследования изложен в публикации в журнале “Качественная клиническая практика” [9]. Исследование одобрено локальными этическими комитетами учреждений-участников проекта, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Целью исследования явилась проверка гипотезы о том, что высокая частота встречаемости полиморфного варианта цитохрома *CYP2C19*2* ассоциирована с тромбозом коронарного стента, а также с парадоксальным лабораторным ответом на прием клопидогреля у жителей Сибири, получивших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома.

Материал и методы

На данный момент исследована выборка из 105 пациентов с ОКС, поступивших по экстренным показаниям для проведения коронарографии и стентирования коронарных сосудов и получивших нагрузочную дозу клопидогреля не ранее 2 часов до включения в исследование (табл. 1), и далее принимающих клопидогрель в поддерживающей дозе в течение 30 суток после СКС. Дополнительная характеристика пациентов представлена в таблице 2. Пациенты проходили 4 визита (включение в исследование в момент госпитализации, 48 ± 6 ч после стентирования, день выписки из стационара и 30 ± 3 суток после стентирования) для оценки конечных точек эффективности и безопасности (табл. 3). Сбор данных на визитах 1-3 проведен в форме осмотра и анализа медицинской карты стационарного больного, на визите 4 — в форме телефонного контакта.

Для сравнительного анализа конечных точек эффективности и безопасности пациенты были стратифицированы по носительству аллеля *CYP2C19*2* и выявлению парадоксального лабораторного ответа на прием клопидогреля. Дополнительно для получения пилотных результатов исследовали носительство аллелей *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*, так как эти полиморфные варианты гена *CYP2C19* также влияют на агрегацию тромбоцитов и частоту осложнений: аллель *CYP2C19*3* связан с повышением риска тромботических осложнений, в то время как аллель *CYP2C19*17* ассоциирован с высоким риском кровотечений.

В качестве конечной точки эффективности регистрировали определенный или вероятный тромбоз

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Есть	Нет
ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе	16 (15,1)	89 (84,9%)
Повышение АД в анамнезе	76 (72,6%)	29 (27,4%)
ФВЛЖ менее 45%	5 (4,7%)	100 (95,3%)
Почечная недостаточность	1 (0,9%)	104 (99,1%)
СД	15 (14,2%)	90 (85,8%)
Наследственная заболеваемость	13 (12,3%)	92 (87,7%)
Курение	55 (52,3%)	50 (47,6%)
Прием лекарственных препаратов на момент включения в исследование		
Аспирин	17 (16%)	89 (84,0%)
Прием ИПП	0	105 (100%)
Прием варфарина	0	106 (100%)

Таблица 2

Ассоциация клинических показателей с достижением конечных точек эффективности/безопасности

Показатель	Достигнута конечная точка эффективности (тромбоз стента)		Достигнута конечная точка безопасности (кровотечение)		Выявлены любые конечные точки	
	да	нет	да	нет	да	нет
Мужской пол	3	75	2	76	5	72
Артериальная гипертензия	7	70	3	74	10	67
Гиперхолестеринемия анамнестически	3	9	1	11	4	8
Сахарный диабет	4	11	1	14	5	10
Наследственная заболеваемость	1	12	1	12	2	11
Курение	3	52	0	55	3	52
Фракция изгнания левого желудочка менее 45%	1	4	0	5	1	4
Инфаркт миокарда в анамнезе	2	14	1	15	3	13
Почечная недостаточность	0	1	0	1	0	1
Прием аспирина	0	17	2	15	2	15
1 стент	7	81	3	85	10	78
2 стента	0	16	1	15	1	15
>2 стентов	1	1	0	2	1	1
Бифуркационное поражение коронарного сосуда	0	9	0	9	0	9
Применение стента с лекарственным покрытием	0	9	0	9	0	9
Стентирование ПМЖА	3	20	1	22	4	19
Парадоксальный лабораторный ответ	4	19	0	23	4	19
CYP2C19*2	1	17	1	17	2	16
CYP2C19*3	0	3	0	3	0	3
CYP2C19*17	5	47	3	49	8	44

Таблица 3

Дизайн исследования [9]

Процедуры исследования	Визиты			
	1 госпитализация/ включение	2 48±6 ч после СКС	3 День выписки	4 30±3 сут. после СКС
Получение информированного согласия (консилиум при необходимости)	x			
Подтверждение диагноза / показаний к ЧКВ / сбор анамнеза и обследование*	x			
Забор крови на лабораторное обследование, включая агрегацию тромбоцитов* + Кровь на генетическое исследование (2 мл с ЭДТА, 2-8°C)	x	x*		
Регистрация времени от нагрузочной пробы (клопи 300 мг) до забора крови на АгрТ (2ч)	x			
ЧКВ: Регистрация количества и типа стентов; баллонная ангиопластика — выбитие (ок. 15%)	x			
Оценка критериев включения и невключения	x			
Включение пациента	x			
Регистрация переменных (вариант) для сравнительного анализа		x		
Оценка сопутствующей терапии*	x	x	x	x
Определение конечной точки эффективности: определенный или вероятный тромбоз стента согласно Academic Research Consortium (2006)		x	x	x
Определение конечной точки безопасности (кровотечения) по TIMI		x	x	x
Оценка комплаенса по клопидогрелю		x	x	x
Регистрация НЯ/СНЯ		x	x	x

Примечание: * — локальная практика.

коронарного стента (по критериям Academic Research Consortium), конечными точками безопасности являлись большие и умеренные клинически значимые кровотечения (по критериям группы TIMI).

Молекулярно-генетические исследования. Выделение ДНК из образцов цельной крови проводили фенол-хлороформным методом, определение поли-

морфизмов проводили методом HRM (High Resolution Melt analysis).

Оценка лабораторного ответа на клопидогрель. Для оценки лабораторной эффективности клопидогреля проводили определение агрегационной способности с забором крови не позже 2 часов после получения препарата в нагрузочной дозе

Таблица 4

Ассоциация между наличием хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и лабораторной парадоксальной реакцией

Аллель CYP2C19	Наличие парадоксальной реакции	Отсутствие парадоксальной реакции	χ^2
CYP2C19*2 + CYP2C19*3	4 (17,4%)	17 (20,7%)	$\chi^2=0,125$
CYP2C19*1 (дикий тип)	19 (82,6%)	65 (79,3%)	$p=0,723$

Таблица 5

Ассоциация между наличием хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и значением агрегации тромбоцитов

	CYP2C19*1 (дикий тип)	CYP2C19*2 + CYP2C19*3	p
Агрегация 1 M (Q25: Q75)	49,0 (30,9: 72,3)	49,6 (26,8: 75,0)	0,832
Агрегация 2 M (Q25: Q75)	26,0 (16,4: 47,7)	25,75 (14,05: 46,8)	0,755
Показатель резистентности M (Q25: Q75)	41,0 (12,0: 63,0)	46,25 (13,38: 54,95)	0,957

Таблица 6

Ассоциация между наличием хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и конечными точками эффективности и безопасности

Конечные точки эффективности и безопасности	CYP2C19*1 (дикий тип)	CYP2C19*2 + CYP2C19*3	χ^2
Нет	58 (69%)	15 (71,4%)	$\chi^2=0,045$, $p=0,832$
Есть	26 (31%)	6 (28,6%)	

600 мг (Агрегация 1), повторное определение проводили через 48 ± 6 часов после завершения процедуры стентирования (Агрегация 2). Метод оценки — оптическая трансмиссионная агрегометрия с использованием АДФ в концентрации 5 мкмоль/л в качестве агониста агрегации.

По результатам показателей агрегации 1 (A_1) и агрегации 2 (A_2) вычисляли показатель резистентности (ПР) тромбоцитов по формуле:

$$\text{ПР (\%)} = (A_1 - A_2) \cdot 100 / A_1 [8].$$

Парадоксальным лабораторным ответом считали любое отрицательное значение ПР.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ SPSS v.20.0 и Statistica for Windows 8.0 методами непараметрической статистики. Определяли медиану (M), 25-ю и 75-ю процентиля (верхнюю и нижнюю квартили; Q25:Q75). Для оценки статистической значимости различий выборок использовали критерии Манна-Уитни (парные сравнения) или Крускала-Уоллиса (множественные сравнения) для независимых выборок. Проводили разведочный анализ корреляций Спирмена и регрессионный анализ. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием двустороннего точного теста Фишера. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В рамках промежуточного анализа было принято решение оценивать смешанную группу пациентов-носителей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, учитывая аналогичное их действие согласно данным литературы, с пациентами, не имеющими этих аллелей. На собранном массиве данных достоверной ассоциации между носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и лабораторной парадоксальной реакцией не обнаружено (табл. 4)

При оценке взаимосвязи между фактом носительства аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 и фактическим значением агрегации тромбоцитов, как первой, так и второй точкой измерения, ассоциации также не обнаружено (табл. 5), как и между CYP2C19*2 и CYP2C19*3 и конечными точками эффективности (табл. 6).

Ассоциация лабораторной парадоксальной реакции с конечными точками эффективности и безопасности также не была выявлена (табл. 7).

Таким образом, не получив на данной выборке пациентов подтверждения гипотезы о взаимосвязи между носительством “медленных аллелей” гена CYP2C19, парадоксальной реакцией и развитием конечных точек эффективности и безопасности в рамках первичного промежуточного анализа, исследование в рамках проекта ПРОТОКОЛ было расши-

Таблица 7

Ассоциация парадоксальной реакции и конечных точек эффективности и безопасности

Конечные точки эффективности и безопасности	Есть парадоксальная реакция	Нет парадоксальной реакции	χ^2
Нет	16 (69,6%)	58 (69,9%)	$\chi^2=0,045$, $p=0,832$
Есть	7 (30,4%)	25 (30,1%)	

Таблица 8

Ассоциация между носительством аллеля CYP2C19*17 и наличием кровотечений

Кровотечения	CYP2C19*1	CYP2C19*17	χ^2
Нет	50 (94,3%)	3 (5,7%)	$\chi^2=8,477$, $p=0,004$
Есть	39 (73,6%)	14 (26,4%)	OR=5,983 (1,606-22,293)

Таблица 9

Разведочный анализ корреляций (коэффициент Спирмена) между носительством полиморфизмов CYP2C19*17 и клинико-лабораторными признаками

	Женский пол	АГ в анамнезе	Снижение гемоглобина	Конечная точка безопасности
CYP 2C19*17	-0,28	0,23	-0,279	0,234

рено путем проведения анализа полиморфизма CYP2C19*17. Была обнаружена достоверная ассоциация между носительством аллеля CYP2C19*17 и наличием кровотечений, что соответствует литературным данным [10] (табл. 8).

Разведочный анализ корреляций (коэффициент Спирмена) выявил статистически значимую взаимосвязь между носительством полиморфизма CYP2C19*17 и женским полом $R=-0,28$, наличием артериальной гипертензии в анамнезе $R=0,23$, снижением гемоглобина $R=-0,28$ и наличием конечной точки безопасности в виде геморрагического события (табл. 9)

Регрессионный коэффициент (Multiple R) влияния гетеро- и гомозиготного типа CYP2C19*17 на развитие конечной точки безопасности составил 0,232; $p=0,017$ (табл. 10).

Обсуждение

Гипотеза о том, что носительство “медленных аллелей” CYP2C19*2 и CYP2C19*3 ассоциировано с наличием лабораторной парадоксальной реакции на приём клопидогреля, а также с неблагоприятными исходами в течение 30 дней при проведении промежуточного анализа на данной выборке пациентов, жителей Сибирского региона, не подтвердилась, что противоречит данным ранее проведенного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования TRITON-TIMI [11].

В результате дополнительного анализа подтверждена ассоциация носительства полиморфизма CYP2C19*17 с повышенным риском кровотечений, что соответствует литературным данным [10].

Показана ассоциация между остаточной агрегацией тромбоцитов и неблагоприятными исходами

Таблица 10

Влияние гетеро- и гомозиготного типа CYP2C19*17 на развитие конечной точки безопасности

	Регрессионный коэффициент	p
Конечная точка безопасности	0,232	0,017

в течение месяца (как с тромботическими осложнениями, так и с кровотечениями). Это говорит о высокой прогностической значимости этого параметра.

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема клопидогреля может быть обусловлена следующими причинами: сопутствующие заболевания (сахарный диабет, высокий индекс массы тела и др.), генетическая предрасположенность, сопутствующая терапия (ингибиторы протонной помпы и др.); недостаточная комплаентность к проводимой терапии.

В последнее время появились данные о высокой вариабельности тромбоцитарного ответа при лечении клопидогрелем у пациентов, которым было проведено ЧКВ. В литературе накапливается все больше доказательств того, что высокие значения остаточной реактивности тромбоцитов, определенные *in vitro* у пациентов, получающих ДАТ, сопровождается риском таких нежелательных явлений, как тромбоз стента и смерть от сердечно-сосудистых событий [12, 13]. В исследовании RECLOSE [14] у лиц с лабораторной резистентностью к проводимой ДАТ частота тромбоза стента оказалась значительно выше, чем у больных, чувствительных к АТ.

Предварительные результаты исследования ПРО-ТОКОЛ подчеркивают важность динамической

(повторной) оценки агрегации тромбоцитов как показателя эффективности АТ. Между тем, в настоящее время определение агрегации тромбоцитов с АДФ при поступлении и в динамике лечения отсутствует в национальном стандарте лечения пациентов с ОКС. Для реализации этого диагностического подхода требуется широкое дооснащение лабораторий устройствами для агрегометрии с оперативной передачей данных для анализа и коррекции АТ. Данная задача может быть решена путем внедрения отечественного портативного устройства для контроля агрегации, разработанного с учетом возможностей телемедицины.

Заключение

Дальнейшая реализация проекта ПРОТОКОЛ направлена на уточнение особенностей лаборатор-

ного и клинического ответа на терапию клопидогрелем у пациентов с ОКС, жителей Сибирского региона России с учётом их генетических особенностей. Полученная информация может быть крайне важной для принятия решений о стратегии ДАТ и тактике выбора лекарственных препаратов в данной тяжёлой и прогностически неблагоприятной группе, а также для разработки стратегий первичной и вторичной профилактики [15].

Благодарности. Работа выполнена в рамках Госконтракта “Разработка портативного устройства для мультипараметрического контроля функциональных свойств систем свертывания крови человека”, соглашение № 14.607.21.0066, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0025.

Литература

- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872): 1107-15.
- 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.
- Ahmad T, Voora D, Becker RC. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8(10): 560-71.
- Harmsze AM, van Werkum JW, ten Berg JM, et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur. Heart J.* 2010; 31(24): 3046-9.
- 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.
- Robertson D, Williams GH. Clinical and translational Science: Principles of Human Research. 1st ed. Academic Press, Elsevier; 2009: 579-81.
- Lifshits GI, Danilina ST, Gus'kova EV, et al. The association of genes encoding proteins of hemostasis, with the parameters of hemostasis and peripheral predisposition to atherothrombotic events in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 4: 90-6. Russian (Лифшиц Г.И., Данилина С.Т., Гуськова Е.В., и др. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 90-6).
- Knauer NJu, Lifshits GI, Voronina EN, et al. Informativeness of genetic markers for optimization of personalized treatment with clopidogrel. *Kardiologiya* 2013; 8: 72-5. Russian (Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем. Кардиология 2013; 8: 72-5).
- Lifshits G.I., Apartsin K.A. 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. Russian (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).
- 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): 512-18.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. 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): 1312-9.
- Marcucci R, Gori AM, Panizza R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
- Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-23.
- Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 24: 2312-7.
- Nikolaeva AA, Oteva JeA, Egorova NA, et al. The Cabinet of family counseling in a major city of the clinic as the first link in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pediatrics* 2001; 80(2): 102-4. Russian (Николаева А.А., Отева Э.А., Егорова Н.А. и др. Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первое звено первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Педиатрия 2001; 80(2): 102-4).