ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛЮ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Мирзаев К. Б.¹, Сычев Д. А.¹, Андреев Д. А.²

Антиагрегантная терапия занимает одну из ведущих позиций в фармакотерапии пациентов с поражением коронарных, церебральных и периферических артерий. Стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом является двойная антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота в сочетании с блокатором P2Y₁₂-рецепторов. Некоторые генетические особенности пациентов могут приводить к формированию резистентности к антиагрегантной терапии с развитием тромботических осложнений.

Данный обзор литературы призван акцентировать внимание на ряде фармакогенетических особенностей пациентов, приводящих к резистентности антиагрегантной терапии клопидогрелем.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-92-98>

Ключевые слова: клопидогрель, резистентность, фармакогенетика, острый коронарный синдром, CYP2C19, PON-1, CES1, CYP4F2, 5-HTTLPR.

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва; ²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия.

Мирзаев К. Б.* — интерн кафедры клинической фармакологии и терапии, Сычев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

karin05doc@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, PLATO — Platelet Inhibition and Patient Outcomes (агрегация тромбоцитов и исходы у пациентов).

Рукопись получена 10.03.2015

Рецензия получена 17.03.2015

Принята к публикации 24.03.2015

GENETICS OF CLOPIDOGREL RESISTANCE: RECENT DATA

Mirzaev K. B.¹, Sychev D. A.¹, Andreev D. A.²

Antiplatelet therapy is one of the most importance in therapy of patients with injured coronary, cerebral and peripheral arteries. The standard of acute coronary syndrome patients treatment is double antiplatelet therapy: acetylsalicylic acid with P2Y₁₂-receptor blocker. Some distinguished genetic specifics might lead to the development of resistance to antiplatelet therapy with further thrombotic complications.

Current review focuses on the pharmacogenetic specifics of patients than lead clopidogrel resistance.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-92-98>

Key words: clopidogrel, resistance, pharmacogenomics, acute coronary syndrome, CYP2C19, PON-1, CES1, CYP4F2, 5-HTTLPR.

¹SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Healthcare Ministry, Moscow; ²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе атеротромбоза и развитии его клинических последствий: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и окклюзии периферических артерий [1]. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), включающая ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y₁₂-рецептора, является стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [2-4]. Монотерапия ацетилсалициловой кислотой рекомендована при наличии стабильной ишемической болезни сердца, а в случае же непереносимости данного препарата — монотерапия клопидогрелем [2]. Ежедневно указанные ЛС принимают миллионы в различных странах. Так клопидогрель, на сегодняшний день, является одним из самых продаваемых ЛС в мире [5].

Эффективность и неоспоримая польза от применения ДАТ доказана в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [6-7]. Вместе с тем, серьезной проблемой остается относительно высокая частота развития тромботических событий или кровотечений у части пациентов. Так в исследовании PLATO частота развития смерти от всех причин, ИМ и инсульта в течение 1 года среди больных ОКС, получающих ДАТ, составила 5,9%, 6,9% и 1,3%, соответственно [8]. А среди пациентов, перенесших ЧКВ, частота тромбоза стента может составлять 1-5% [9]. При этом фармакологический ответ на клопидогрель отличается значительной вариабельностью [10], и до 30% больных могут быть резистентными к клопидогрелю (иметь высокую остаточную реактивность тромбоцитов (ВОРТ)) [11]. Новой вехой в развитии антиагрегантной терапии,

позволившей отчасти преодолеть подобные недостатки клопидогреля, стало появление следующего поколения блокаторов $P2Y_{12}$ -рецепторов — прасугрела и тикагрелора [8, 12]. При чем более мощный антиагрегантный эффект проявлялся независимо от начального уровня тромбоцитарной активности [8, 12]. Однако мощное антиагрегантное действие этих препаратов имеет и свою обратную сторону — более высокая частота кровотечений по сравнению с клопидогрелем [8, 12]. Учитывая высокую стоимость новых блокаторов $P2Y_{12}$ -рецепторов (прасугрела, тикагрелора), низкую доступность в некоторых странах, более высокий риск геморрагических осложнений и появление на фармацевтическом рынке менее дорогостоящих генериков, клопидогрель, на текущий момент, остается наиболее часто применяемым блокатором $P2Y_{12}$ -рецепторов в мире [5].

Данный обзор посвящен обобщению известных и обсуждению относительно недавно выявленных генетических факторов развития резистентности к клопидогрелю.

Резистентность к клопидогрелю

Определение. Под резистентностью к клопидогрелю, как правило, понимают развитие тромбоцитарных осложнений у пациентов на фоне приема препарата в рекомендованной дозе. Однако, для более объективной оценки резистентности удобнее применять термин — высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) — высокий уровень активности тромбоцитов, определяемый после приема рекомендованной нагрузочной дозы антиагрегантного препарата [13, 14]. Данный термин позволяет дать количественную лабораторную оценку резистентности к антиагрегантам. Но, вместе с тем, до сих пор остается ряд проблем, связанных со стандартизацией методов измерения тромбоцитарной активности и регламентацией оптимальных сроков проведения тестирования.

Особенности метаболизма клопидогреля. Клопидогрель — антиагрегант из группы тиенопиридинов второго поколения, блокирующий $P2Y_{12}$ -рецепторы тромбоцитов. В результате этого развивается необратимое ингибирование связывания фибриногена с $GP_{IIb/IIIa}$ -рецепторами и снижение АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов. Однако, поскольку клопидогрель является пролекарством, для проявления антиагрегантного эффекта ему требуется биоактивация в организме человека при участии ферментов системы цитохрома P450. После всасывания до 85% клопидогреля превращается в неактивный метаболит — SR26334, под действием карбоксилэстеразы-1 [15]. А сам процесс всасывания клопидогреля регулируется кишечным транспортером — Р-гликопротеином [16]. Оставшиеся 15% препарата подвергаются двухступенчатой биоактивации с образованием 2-оксо-клопидогреля на первом, и активного метаболита — R-130964 — на втором этапе [15].

При этом, на обоих этапах образования активного метаболита основную роль играет изофермент CYP2C19, меньшее значение имеют: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C9 [15].

В развитии ВОРТ при терапии клопидогрелем играют важную роль две принципиально разные группы факторов: клиничко-демографические (в том числе, лекарственные взаимодействия) и генетические [17]. При этом, факторы из обеих групп могут влиять либо на фармакокинетику, либо на фармакодинамику клопидогреля [17]. Основные факторы, ассоциированные с ВОРТ при терапии клопидогрелем, представлены в таблице 1.

Говоря о различных факторах, ассоциированных с нарушением фармакологического ответа на клопидогрель, необходимо упомянуть об интересных результатах, полученных в исследовании Frelinger AL, et al. [17], где изучалось изменение фармакокинетики (Cmax активного метаболита, AUCt) и фармакодинамики (измерение активности тромбоцитов тремя различными методами: до назначения, на 1, 7, 8, 9 день лечения и через 24 часа после девятой дозы клопидогреля под влиянием различных генетических и негенетических факторов. Было обнаружено, что такие известные факторы развития ВОРТ, как полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и *PON1*, несоблюдение режима приема препарата, нарушение диеты (прием алкоголя), курение, возраст, вес, пол, количество тромбоцитов, гематокрит, сопутствующая фармакотерапия (в том числе ИПП и статины), а также высокая базальная (до начала лечения) реактивность тромбоцитов, обуславливали всего лишь 18% случаев изменения фармакинетики и от 35 до 65% случаев изменения фармакодинамики клопидогреля [17]. А в исследовании Shuldiner AR, et al. было продемонстрировано, что персональный вклад наиболее значимого генетического маркера *CYP2C19*2* в развитие ВОРТ может составлять около 12% [18].

Генетические факторы, ассоциированные с резистентностью к клопидогрелю. Генетические особенности пациента, ответственные за нарушение фармакологического ответа на клопидогрель, могут нарушать фармакокинетику либо фармакодинамику препарата. В таблице 1 представлены основные гены, полиморфизмы которых влияют на антиагрегантный эффект клопидогреля. Несмотря на достаточно большое количество выявленных генетических маркеров, достаточную доказательную базу и клиническое значение имеет лишь полиморфизм гена *CYP2C19* [19].

Ген *CYP2C19* имеет около 34 аллельных вариантов [20] и кодирует одноименный фермент в организме человека. Данный изофермент, как указывалось выше, играет ключевую роль в двухступенчатой печеночной биоактивации клопидогреля [19]. Наиболее

Таблица 1

Классификация факторов, ассоциированных с нарушением фармакологического ответа при терапии клопидогрелем

Факторы, ассоциированные с нарушением фармакологического ответа на клопидогрел	
Не генетические	Генетические
I. Клинико-демографические: 1. Возраст 2. Почечная недостаточность 3. Пол 4. Индекс массы тела 5. Сахарный диабет 6. Системное воспаление 7. Гематокрит 8. Количество тромбоцитов 9. Уровень фибриногена 10. ОКС 11. Низкая фракция выброса 12. Курение 13. Неадекватная доза	I. Полиморфизмы генов: 1. <i>CYP2C19</i> : a) <i>CYP2C19*2</i> b) <i>CYP2C19*17</i> c) <i>CYP2C19*3</i> , *4, *5, *6, *7, *8 2. <i>CYP2C9</i> 3. <i>CYP3A4</i> 4. <i>CYP3A5</i> 5. <i>ABCB1</i> 6. <i>ABCC3</i> 7. <i>ITGB3</i> 8. <i>IRS-1</i> 9. <i>P2Y₁₂</i> 10. <i>PON-1</i> 11. <i>CYP4F2</i> 12. <i>CES1</i>
II. Взаимодействие с ЛС и фитопрепаратами: 1. Ингибиторы протонной помпы (особенно омепразол) 2. Блокаторы кальциевых каналов 3. Статины 4. Производные кумарина 5. Кетоконазол 6. Морфин 7. Римфацин 8. Зверобой	
III. Низкая приверженность лечению	

распространенными и хорошо изученными однонуклеотидными полиморфизмами являются *CYP2C19*2* (до 30% европеоидной, 40% негроидной и 55% монголоидной расы [21]), который ассоциирован с продукцией изофермента с низкой ферментативной активностью, и *CYP2C19*17* (до 5% монголоидной и до 25% европеоидной и негроидной [22]), связанный с усилением экспрессии гена и образованием изофермента с высокой ферментативной активностью [23]. Другие аллельные варианты (*CYP2C19*3*, *4, *5, *6, *7 и *8) встречаются гораздо реже (менее 1% [24]), а их клиническое значение не имеет достаточных доказательств. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что носительство *CYP2C19*2* ассоциировано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогреля [19], что также подтверждено в последующих метанализах. Так в мета-анализе Mega JL, et al. [25] с включением 9685 пациентов преимущественно перенесших ЧКВ (91%, 55% имели ОКС) продемонстрировано значительное повышение риска комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта у носителей одной (ОШ=1,55; 95% 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 неносителями. Кроме того, отмечалось значитель-

ное повышение риска тромбоза стента у носителей одной (ОШ=2,67; 95% ДИ: 1,69-4,22; $p<0,0001$) или двух (ОШ=3,97; 95% ДИ: 1,75-9,02; $p=0,001$) аллелей со сниженной функциональной активностью. Носительство же аллельного варианта *CYP2C19*17* приводит к усилению биотрансформации и повышению антиагрегантного действия клопидогреля, что потенциально может привести развитию кровотечений [26]. Снижение риска ишемических осложнений и повышение риска кровотечения подтверждают результаты двух независимых мета-анализов — Li Y, et al. [27] и Zabalza M, et al. [28]. Тем не менее, клиническое значение *CYP2C19*17*, на сегодняшний день, остается спорным, и ряд исследований подтверждают отсутствие независимого влияния данного полиморфизма на метаболизм клопидогреля [29]. А усиление антиагрегантного действия клопидогреля при высокой частоте носительства *CYP2C19*17* авторы связывают с часто сопутствующим этому, отсутствием или уменьшением частоты носительства *CYP2C19*2* [29].

Изучению ассоциации выше названных генетических факторов (в особенности — *CYP2C19* и *ABCB1*) на фармакологический ответ при терапии клопидогрелем посвящено достаточно много статей в доступной литературе, нам же хочется обратить внимание на ряд менее изученных полиморфных маркеров — *PON-1*, *CES1* и *CYP4F2*.

В 2011г Bouman HJ, et al. доложили о том, что в исследованиях в условиях *in vitro*, параоксигеназа-1 (PON-1) является ключевым ферментом второго этапа биоактивации клопидогреля (образование активного метаболита из 2-оксо-клопидогреля) [30]. Более того, исследователи предположили, что полиморфизм гена *PON-1*, кодирующего одноименный фермент, может обуславливать до 70% вариабельности ответа на клопидогрель. Однако смелые гипотезы авторов не подтвердились в последующем в нескольких независимых исследованиях [31] и мета-анализе [32].

В отличие от *PON-1*, многообещающие перспективы имеются в отношении двух других генов — *CES1* [33] и *CYP4F2* [34].

Ген *CES1* кодирует выработку фермента карбоксилэстеразы-1 (CES1), который участвует в гидролизе многих эндогенных соединений и лекарственных средств [35]. Как указывалось выше, под действием CES1 85% клопидогреля превращается в неактивное производное карбоновых кислот, а остальные 15%, под действием изоферментов цитохрома P450, превращаются сначала в 2-оксо-клопидогрель, а затем в собственно активный метаболит [15]. При этом CES1 гидролизует также производные клопидогреля (2-оксо-клопидогрель и активный метаболит), превращая их в неактивные соединения [15]. Следовательно, полиморфизм гена *CES1* отчасти может быть причиной вариабельности ответа на клопидогрель. Zhu HJ, et al. [36] было установлено, что носительство полиморфизма G143E (rs71647871) гена *CES1* ассоциировано с потерей гидролитической активности карбоксилэстеразы-1, что может стать причиной повышения плазменной концентрации активного метаболита клопидогреля и повышения антиагрегантного эффекта. Действительно, в исследовании RAPI [33] было продемонстрировано, что гетерозиготные носители аллельного варианта 143E имеют статистически значимо более высокую концентрацию активного метаболита клопидогреля ($30,3 \pm 6,1$ против $19,0 \pm 0,4$ нг/мл, соответственно; $p=0,001$) и более выраженное ингибирование тромбоцитов (оптическая агрегометрия — 25% и 45%, соответственно; $p=0,03$) по сравнению с гомозиготными носителями аллеля 143G. Однако разница в частоте развития сердечно-сосудистых событий через год оказалась статистически незначимой (13,7% и 0,0%, соответственно; $p=0,44$). Таким образом, для установления клинического значения полиморфизма гена *CES1* нужны дополнительные исследования.

Не меньший интерес представляет недавно выявленное влияние полиморфизма гена *CYP4F2* на агрегацию тромбоцитов. Ген *CYP4F2* ответственен за выработку одного из изоферментов системы цитохрома P450 — лейкотриена-В (4) омега-гидроксилазы 1, который участвует в метаболизме жирных кислот,

витамина Е, витамина К, эйкозаноидов и противопаразитарных средств [37]. В доступной литературе имеется два исследования, посвященные изучению влияния полиморфизма гена *CYP4F2* на активность тромбоцитов. В исследовании V. Tatarunas, et al. среди 89 больных ИБС, получающих ДАТ, носители генотипа *CYP4F2* GA имели достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями генотипа GG ($p=0,04$) или AA ($p=0,01$) [34]. В другом исследовании среди 27 здоровых добровольцев A. Barden, et al. выявлено, что агрегация тромбоцитов у добровольцев — носителей по крайней мере 1 аллели А (*CYP4F2* GA + *CYP4F2* AA) — была значительно выше по сравнению с носителями генотипа *CYP4F2* GG ($p<0,0001$) [38]. Будущие исследования внесут ясность в вопрос о влиянии полиморфизма *CYP4F2* на реактивность тромбоцитов.

Другие причины резистентности к антиагрегантам: недооцениваемая роль полиморфных маркеров генов серотонинэргической системы — 5-HTTLPR

Открытым остается, на сегодняшний день, вопрос наличия высокой базовой реактивности тромбоцитов, то есть наличие пока не уставленных факторов изначально высокой реактивности, не позволяющих в дальнейшем при рациональной антиагрегантной терапии достичь адекватного уровня ингибирования. Одним из таких факторов, возможно, является мутация в генах, кодирующих транспортер серотонина. Как известно, серотонин секретируется в кровь из энтерохромаффинных клеток кишечника, однако его концентрация в плазме, главным образом, регулируется транспортером на плазматической мембране тромбоцитов [39]. В предыдущих исследованиях было показано, что серотонин повышает активность тромбоцитов и, соответственно, их способность к агрегации и тромбообразованию [40]. Говоря иначе, несмотря на адекватное ингибирование пуринергической системы при ДАТ (клопидогрель, прасугрел, тикагрелор), остается не блокированной еще одна из важных систем активации тромбоцитов — серотонинэргическая. Носительство полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина, которое приводит к нарушению активности обратного захвата последнего и снижению содержания серотонина было ассоциировано со снижением риска возникновения ИМ [41]. И в таком случае неудивительно, что повышенная же концентрация серотонина тромбоцитов, в исследованиях других авторов, оказалась связана с возрастанием риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений [42]. Отчасти, доказательством влияния нарушений на уровне транспортера серотонина на активность тромбоцитов и развитие осложнений ССЗ является то, что лечение депрессии у больных ИБС с селективными ингибиторами обратного

захвата серотонина (СИОЗС) значимо ассоциировано со снижением смертности и повторных ИМ [43]. Более того, имеются исследования, демонстрирующие, что применение СИОЗ, в ряде случаев, приводит к развитию геморрагических осложнений из-за дисфункции тромбоцитов, которая, в свою очередь, вызвана блокадой транспортера серотонина [44]. Перечисленные данные говорят об имеющейся на сегодня недооценке роли серотонинэргической системы в развитии резистентности к антиагрегантам. В пользу этого положения говорят результаты ранее проведенных исследований, где учет всех основных генетических и негенетических факторов резистентности к клопидогрелю позволил объяснить лишь 18% случаев изменения фармакокинетики и около 45% фармакодинамики [31].

В 2013г Berger JS, et al. доложили, что у здоровых добровольцев с достоверно более высокой (>60%, метод: Chronolog, Havertown, USA) адреналин- и адреналин-серотонин-индуцированной агрегацией тромбоцитов наблюдалось повышение активности захвата и накопления серотонина в тромбоцитах, увеличения числа транспортеров на мембране и повышение аффинности рецепторов к серотонину [45]. Будущие исследования в этой области помогут глубже изучить проблему и дать оценку роли серотонинэргической системы в развитии резистентности к антиагрегантным препаратам.

Опыт российских исследований

В доступной литературе мы обнаружили 7 полнотекстовых статей, посвященных исследованиям, проведенным в Российской Федерации, с целью оценки влияния генетических факторов на антиагрегантное действие и клиническую эффективность клопидогреля [46-52]. Влияние генетических факторов на агрегационную активность тромбоцитов изучалась в 6 исследованиях (Комаров А.Л., и др., 2012; Голухова Е.З., и др., 2013.; Мацкеплишвили С.Т., и др., 2013; Кнауэр Н.Ю., и др., 2013; Мазуров А.В., и др., 2014; Сумарокова А.Б., и др., 2014) [46-52]. В большинстве исследований изучалось, преимущественно, влияние полиморфного маркера гена *CYP2C19* как играющего наиболее важную роль в фармакогенетике клопидогреля. Во всех исследованиях, за исключением работы Сумарокова А.Б. и др., была выявлена значимая ассоциация между аллельными вариантами гена *CYP2C19* и клиническими исходами. Возможными причинами являются некоторые ограничения исследования: малый объем выборки, отдаленные сроки измерения реактивности тромбоцитов (через 2 месяца после начала терапии) и др. Клиническая значимость *CYP2C19* (ассоциация полиморфных маркеров гена с развитием тромботических и геморрагических событий на фоне терапии клопидогрелем) изучалась лишь в 3 исследованиях из 7 (Комаров А.Л.,

и др., 2012; Голухова Е.З., и др., 2013; Галявич А.С., и др., 2012). При этом, отрицательные результаты получены лишь в исследовании Галявич А.С., и др. что, возможно, связано с некоторыми ограничениями данного исследования: небольшой объем выборки, короткий срок наблюдения и др. Ценность исследования снижают ряд факторов: малое число участников (n=55), не изучалось влияние аллельного варианта *CYP2C19*17*, не регистрировалась частота кровотечений.

Таким образом, наиболее крупным (n=399), полноценным исследованием с оценкой, как функционального состояния тромбоцитов, так и клинических исходов на фоне терапии, является исследование Комарова А.Л. и др. В исследование было включено 399 больных (313 мужчин, средний возраст — 58,3±9 лет) из популяции Москвы и Московского региона, период наблюдения составил 18 мес. [46]. Основными критериями включения были: стабильные проявление ИБС, реваскуляризация миокарда, перенесенный эпизод ОКС более месяца назад, монотерапия клопидогрелем (n=83) либо клопидогрель + АСК (n=316). При этом суточная доза клопидогреля и АСК составляла 75-150 мг каждого препарата. Первичные конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), реваскуляризация коронарных артерий и случаи любых кровотечений по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Агрегация тромбоцитов измерялась турбодиметрическим методом Борна (10 мкл АДФ) в 3 и 6 месяцев. По результатам исследования, статистически значимой разницы между уровнем остаточной реактивности тромбоцитов и носительством полиморфных маркеров гена *CYP2C19* не обнаружено. Генотипирование по *CYP2C19* было проведено у 396 пациентов. Распределение клинически значимых генотипов *CYP2C19*: *CYP2C19*1/*2* — 18,1%, *CYP2C19*2/*2* — 1,8%, *CYP2C19*1/*17* — 28,3%, *CYP2C19*17/*17* — 6,5%, *CYP2C19*2/*17* — 7,3%. Аллельный вариант *CYP2C19*3* не обнаружен. Носительство, по крайней мере, одной аллели *CYP2C19*2* было ассоциировано с повышением частоты тромботических осложнений как в группе монотерапии (30% против 7,9%; p=0,02), так и в группе ДАТ (26,1% против 8,2%) лишь при назначении клопидогреля в стандартной дозе (75 мг/сут.). Значимого влияния *CYP2C19*2* при назначении клопидогреля в дозе 150 мг/сут., а также *CYP2C19*17* при любых дозировках на риск развития тромботических и геморрагических событий (34 случая мелких и умеренных кровотечений) не обнаружено.

Перспективы

Большим потенциалом располагает, на наш взгляд, направление разработки комплексных алгоритмов, учитывающих не только генетические, но и различ-

ные клинические, демографические и лабораторные особенности пациента, что позволяет добиться большей адаптации и персонализации антиагрегантной терапии. В этом ключе интересный алгоритм прогнозирования оптимальной активности тромбоцитов предложен G. Miura, et al. [53], учитывающий активность тромбоцитов, клинические и генетические данные пациента: $PRU = 565,273 - 7,891 \times (\text{Hct}) + 27,569 \times (\text{генотип по CYP2C19}) + 17,924 \times (\text{DL}) + 14,9 \times (\text{PPI}) - 4,72 \times (\text{WBC}) + 25,277 \times (\text{генотип по ABCB1 2677})$, где переменные принимают следующие значения: Hct — гематокрит в %; CYP2C19: 0 = *1/*1, 1 = *1/*2 или *1/*3 и 2 = *2/*2 или *3/*3; DL — дислипидемия: 1 = имеется, 0 = отсутствует; PPI — ингибиторы протонной помпы: 1 = принимает, 0 = не принимает; WBC = число лейкоцитов крови ($\times 10^3$); ABCB1: 1 = T/T, 0 = G/G, G/A, G/T, A/A, A/T. Подобный подход становится особенно актуальным с появлением таких приборов для “прикроватного” генотипирования как Spartan RX CYP2C19 assay [54]. На текущий момент продолжается 1 рандомизированное клиническое исследование по изучению прогностической ценности фармакогенетического тестирования — (TAILOR-

PCI), которое, возможно, даст более точную оценку роли генотипирования в персонализации антитромбоцитарной терапии блокаторами $P2Y_{12}$ -рецепторов.

Заключение

Резюмируя данные представленного нами обзора, можно сделать следующие выводы:

- влияние медленных аллелей гена *CYP2C19* на активность тромбоцитов и риск развития тромбоцитарных событий при фармакотерапии клопидогрелем в стандартной дозе подтверждено в подавляющем большинстве исследований.
- для оценки прогностической роли фармакогенетического тестирования по *CYP2C19**2,*3 с целью коррекции терапии, а также клинической значимости полиморфных маркеров генов *PON-1*, *CES1*, *CYP4F2*, *5-HTTLPR*, *CYP2C19**17 требуются более крупные качественные исследования.
- перспективным направлением является разработка комплексных алгоритмов персонализации антиагрегантной терапии, учитывающих как генетические, так и клинико-лабораторные особенности пациента.

Литература

1. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature Med* 2002; 8: 1227-34.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
3. 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.
4. 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: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.
5. Clinton P, Mozeson M. *Pharma Exec* 50, 2010. Available at: <http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/data/articlestandard//pharmexec/222010/671415/article.pdf> (Accessed 12 September 2013).
6. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. 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: 1224-32.
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-57.
9. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 123: 1745-56.
10. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-51.
11. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303(8): 754-62.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
13. Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel “resistance”: where are we now? *Cardiovasc Ther* 2013; 31(1): 3-11.
14. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013; 3(1): 23-37.
15. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-9
16. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501.
17. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(8): 872-9.
18. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849-57.
19. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
20. Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee. The human cytochrome P450 allele nomenclature database 2013. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm> (Accessed 2 September 2014).
21. Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(12): 913-58.
22. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(3): 222-30.
23. Beitelshies AL, Horenstein RB, Vesely MR, et al. Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 455-9.
24. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(3): 317-23.
25. 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.
26. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 169-175.
27. Li Y, Tang HL, Hu YF, et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: A double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 199-206.
28. Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart* 2012; 98: 100-108.
29. Lewis JP, Stephens SH, Horenstein RB, et al. The CYP2C19*17 Variant is not Independently Associated with Clopidogrel Response. *J Thromb Haemost* 2013; 11(9): 1640-6.

30. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011; 17: 110-6.
31. Sibbing D, Koch W, Massberg S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011; 32: 1605-13.
32. Reny JL, Combescurie C, Daali Y, et al. Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemostas* 2012; 10: 1242-51.
33. Lewis JP, Horensteina RB, Ryana K, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(1): 1-8.
34. Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(4): 369-74.
35. Satoh T, Hosokawa M. Structure, function and regulation of carboxylesterases. *Chem Biol Interact* 2006; 162: 195-211.
36. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1241-8.
37. Wang MZ, Wu JQ, Bridges AS, et al. Human enteric microsomal CYP4F enzymes O-demethylate the antiparasitic prodrug pafuramide. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(11): 2067-75.
38. Barden A, Beilin L, Croft L, et al. The influence of a single nucleotide polymorphism in the CYP4F2 gene on platelet epoxycicosatrienoic acids and platelet aggregation. The 11th Biennial ISSFAL Congress 2014; 2014 June 28 -July; Stockholm, Sweden. <http://issfal2014.conferencespot.org/53974-ha-1.1180093/t-002-1.1181977/f-020-1.1182049/a-019-1.1182050/ap-082-1.1182054> (Accessed 2 September 2014).
39. Brunk I, Blex C, Rachakonda S, et al. The first luminal domain of vesicular monoamine transporters mediates G-protein-dependent regulation of transmitter uptake. *J Biol Chem* 2006; 281: 33373-85.
40. Li N, Wallen NH, Ladjevardi M, et al. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8: 517-23.
41. Coto E, Reguero JR, Alvarez V, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2003; 104: 241-5.
42. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation* 1999; 100: 483-9.
43. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *J Am Med Assoc* 2007; 297: 367-79.
44. Ziu E, Mercado Ch, Li Y, et al. Down-regulation of the Serotonin Transporter in hyperreactive platelets counteracts the pro-thrombotic effect of serotonin. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 5: 1112-21.
45. Berger JS, Becker RC, Kuhn C, et al. Hyperreactive platelet phenotypes: relationship to altered serotonin transporter number, transport kinetics and intrinsic response to adrenergic co-stimulation. *Thromb Haemost* 2013; 109: 85-92.
46. Komarov AL, Shakhmatova OO, T.A. Ilyushchenko TA, et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? *Doktor.Ru* 2012; 6: 11-9. Russian (Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру* 2012; 6: 11-9).
47. Galyavich AS, Valeyeva DD, Minnetdinov RSh, et al. CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. *Kardiologiya* 2012; 4: 20-4. Russian (Галевич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. *Кардиология* 2012; 4: 20-4).
48. Knauer NYu, Lifshits GI, Voronina EN, et al. Informativeness of genetic factors for optimization of personalized therapy 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 клопидогрелом. *Кардиология* 2013; 8: 72-5).
49. Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI, et al. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Kreativnaya kardiologiya* 2014; 3: 39-52. Russian (Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., и др. Современные аспекты фармакогенетики клопидогреля и его клиническое значение. *Креативная кардиология* 2014; 3: 39-52).
50. Mazurov AV, Zyuryaev IT, Haspekova SG, et al. Factors influencing platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2014; 9: 83-9. Russian (Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., и др. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический архив* 2014; 9: 83-9).
51. Sumarokov AB, Meshkov AN, Buryachkovskaya LI, et al. Polymorphism 416 T>C OF gene CYP2C9 and sensitivity to clopidogrel. *Tromboz, gemostazireologiya* 2014; 1: 53-61. Russian (Сумароков А.Б., Мешков А.Н., Бурячковская Л.И., и др. Полиморфизм 416 T>C гена CYP2C9 и чувствительность к клопидогрелю. *Тромбоз, гемостазиреология* 2014; 1: 53-61).
52. Matskeplishvili ST, Prokhorchuk EB, Arutiunova YaE, et al. Role of genetic factors in the development of clopidogrel resistance among patients referred for percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(4): 21-5. Russian (Мацкеплишвили С.Т., Прохорчук Е.Б., Арутюнова Я.Э., и др. Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелю у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(4): 21-5).
53. Miura G, Ariyoshi N, Sato Y, et al. Genetic and non-genetic factors responsible for antiplatelet effects of clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stent implantation: An algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity. *Thromb Res* 2014; 4: 877-83.
54. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial, *Lancet*, 2012; 379: 1705-11.