

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2C9 И CYP4F2 НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗОВ И РЕТРОМБОЗОВ СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Научная статья

Кантемирова Б.И.<sup>1</sup>, Абдуллаев М.А.<sup>2,\*</sup>, Романова А.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-3278-2556;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7374-2660;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-6564-3408;

<sup>1,2,3</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (abdullaev-musalitdin[at]mail.ru)

**Аннотация**

Носительство аллельных вариантов генов *CYP2C9*\*2 и *CYP4F2*\*3 может влиять на частоту развития рестенозов и ретромбозов стентов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Цель – изучение ассоциативных связей между носительством полиморфных аллелей генов *CYP4F2*\*3 (по идентификатору snp rs 2108622) и *CYP2C9*\*2 (по идентификатору snp rs1799853) и частотой развития рестенозов и ретромбозов стентов у пациентов с ОКС после ЧКВ.

Материалы и методы: В пилотном, обсервационном, одномоментном исследовании приняли участие 57 пациентов с ОКС, которым потребовалось ЧКВ в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы № 3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань), в период с октября 2020 г. по май 2021. Мужчин было 36 (63,1%), женщин 64 (36,9%). Определение полиморфных последовательностей генов *CYP4F2*\*3 (по идентификатору snp rs 2108622) и *CYP2C9*\*2 (по идентификатору snp rs1799853) проводили на ПЦР-анализаторе BioRad CFX96 с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*», производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Результаты исследования: частоты генотипов изучаемых генов проверяли на соответствие уравнению Харди-Вайнберга –  $\chi^2=3,61$ ;  $p=0,0574$  по гену *CYP4F2*\*3;  $\chi^2=21,55$ ;  $p=0,0000$  по гену *CYP2C9*. Генотип *CC CYP4F2*\*3 определялся у 32 (56,14%); *CT* у 18 (31,5%), генотип *TT* определен у 7 (12,36%). Генотип *CC CYP2C9*\*2 был выявлен у 45 пациентов (78%), генотип *CT* у 12 пациентов (22%), гомозигот *TT* в нашей выборке не было. Проведенный анализ не установил отличий в частоте возникновения ретромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС в течение первых 6 месяцев после установки стента в зависимости от носительства наследственно-обусловленных полиморфизмов генов *CYP4F2*\*3 и *CYP2C9*\*2. У пациентов гомозигот и гетерозигот по минорным аллелям гена *CYP4F2* установлены статистически достоверные отличия в показателях АЧТВ и холестерина У-критерий Манна-Уитни:  $p<0,001$ ; и  $p<0,001$ ,  $p=0,023$ . По другим показателям (глюкоза крови, триглицериды, ИМТ) статистически достоверных отличий установлено не было.

Заключение: носительство аллельного варианта гена *CYP4F2*\*3 (rs2108622) и гена *CYP2C9* (rs1799853) не выявило статистически значимую связь с частотой развития ретромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС после ЧКВ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фармакогенетика, клопидогрел, *CYP4F2*\*3, *CYP2C9*\*2, тромбоз стента.

A STUDY OF THE INFLUENCE OF CYP2C9 AND CYP4F2 GENE POLYMORPHISM CARRYING ON THE INCIDENCE OF RESTENOSIS AND STENT RETROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Research article

Kantemirova B.I.<sup>1</sup>, Abdullaev M.A.<sup>2,\*</sup>, Romanova A.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-3278-2556;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-7374-2660;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-6564-3408;

<sup>1,2,3</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

\* Corresponding author (abdullaev-musalitdin[at]mail.ru)

**Abstract**

Carriage of allelic variants of *CYP2C9*\*2 and *CYP4F2*\*3 genes may influence the incidence of restenosis and stent retrombosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). Objective is to study the association between carrying polymorphic alleles of *CYP4F2*\*3 (by snp ID rs 2108622) and *CYP2C9*\*2 (by snp ID rs1799853) genes and the incidence of stent restenosis and retrombosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after PCI.

Materials and Methods: A pilot, observational, one-stage study included 57 patients with ACS who required PCI at the Federal Centre for Cardiovascular Surgery in Astrakhan and the vascular centre in Kirov Clinical Hospital No. 3 (Astrakhan) between October 2020 and May 2021. There were 36 males (63.1%) and 64 females (36.9%). Determination of polymorphic sequences of *CYP4F2*\*3 (by snp identifier rs 2108622) and *CYP2C9*\*2 (by snp identifier rs1799853) genes was performed on a BioRad CFX96 PCR analyser using the diagnostic kit "GenTest *CYP2C19*" produced by New Molecular Technologies LLC (NOMOTEK LLC, Moscow).

Results of the study: genotype frequencies of the studied genes were tested for compliance with the Hardy-Weinberg equation -  $\chi^2=3.61$ ;  $p=0.0574$  for the CYP4F2\*3 gene;  $\chi^2=21.55$ ;  $p=0.0000$  for the CYP2C9 gene. CC CYP4F2\*3 genotype was determined in 32 (56.14%); ST in 18 (31.5%), TT genotype was determined in 7 (12.36%). CC CYP2C9\*2 genotype was detected in 45 patients (78%), ST genotype in 12 patients (22%), there were no TT homozygotes in our sample. The conducted analysis did not establish differences in the incidence of stent retrombosis and restenosis in patients with ACS during the first 6 months after stent placement, depending on the carriage of hereditary polymorphisms of CYP4F2\*3 and CYP2C9\*2 genes. In patients with homozygotes and heterozygotes for minor alleles of the CYP4F2 gene, statistically significant differences were found in APTT and cholesterol U-criterion Mann-Whitney test:  $p<0.001$ ; and  $p<0.001$ ,  $p=0.023$ . No statistically significant differences were found for other indicators (blood glucose, triglycerides, BMI).

Conclusion: carriage of allelic variant of CYP4F2\*3 gene (rs2108622) and CYP2C9 gene (rs1799853) showed no statistically significant association with the incidence of retrombosis and stent restenosis in patients with ACS after PCI.

**Keywords:** acute coronary syndrome, pharmacogenetics, clopidogrel, CYP4F2\*3, CYP2C9\*2, stent thrombosis.

## Введение

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) и выполнение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), состоящей из ацетилсалициловой кислоты (АСК), назначаемой с одним из антиагрегантов – клопидогрелом, тикагрелором, прасугрелом.

Продолжительность курса ДАТ, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, составляет, как минимум, 1 мес после установки голометаллического стента (ГМС) и, как минимум, 6 мес после установки стента с лекарственным покрытием (СЛП). Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА / АСС) придерживаются более продолжительного обязательного срока терапии – 12 мес [1], [2].

В настоящее время одним из самых часто назначаемых антиагрегантов в мире является блокатор P2Y<sub>12</sub> рецептора – клопидогрел. Исследованиями CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina Recurrent Events), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) убедительно доказана способность клопидогрела влиять на частоту развития «конечных точек» – инфаркта миокарда, инсульта, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3], [4].

Однако при проведении ДАТ с включением клопидогрела у 21% пациентов отмечается клиническая резистентность препарата, нередко проявляющаяся у пациентов с ОКС рестенозами и ретромбозами стента [4]. В случае лабораторно подтвержденной высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне ДАТ, подтвержденной световой трансмиссионной агрегометрией или оптической детекцией агглютинации тромбоцитов (Verify Now), говорят о лабораторной резистентности клопидогрела. Наличие лабораторной резистентности к клопидогрелу увеличивает относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий более, чем в 4 раза [ДИ 2,9; 5,6] за 18 месяцев наблюдения, в сравнении с группой лиц без признаков резистентности к антиагрегантам [5].

В литературе давно и достаточно широко обсуждаются факторы, влияющие на резистентность к антиагрегантам, которые можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые [6]. Среди немодифицируемых факторов большое значение уделяется генам, кодирующим синтез ферментов метаболизма, белков переносчиков и рецепторов, влияющих на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов.

Клопидогрел является пролекарством, нуждающимся в биотрансформации в печени до активного метаболита. После поступления в желудочно-кишечный тракт, при помощи белка переносчика, синтез которого регулируется геном *MDR1* (*ABCB1*), происходит всасывание препарата. В случае носительства полиморфных аллелей гена *ABCB1* концентрация и активность клопидогрела при его абсорбции может меняться. Под действием ферментов печени около 85% поступившего в организм препарата инактивируется, в то время как 15% при участии изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP2C19, превращаются в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел (тиолактон). Далее из промежуточного неактивного метаболита, преимущественно при участии CYP2C19, образуется активное соединение R130964, которое ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством необратимой блокады АДФ P2Y<sub>12</sub> на поверхности тромбоцитов [7], [8].

Наиболее изученным и доказанным является влияние носительства минорных аллелей гена *CYP2C19* \*2, \*3, в то время как вклад других ферментов цитохрома P-450 оценен меньше. В исследовании TRITON-TIMI 38 на фоне лечения клопидогрелом, у гомозигот и гетерозигот *CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3 гена *CYP2C19* отмечалось снижение на 32,4% концентрации активного метаболита клопидогрела по сравнению с носителями дикой аллели ( $p<0,001$ ). У носителей минорных аллелей гена *CYP2C19* на 53% выше был риск смерти от сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда, или инсульта (12,1% против 8,0%; отношение рисков для носителей 1,53; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,07 до 2,19;  $P=0,01$ ), и увеличение в 3 раза риска ретромбоза стента (2,6% против 0,8%; отношение рисков 3,09; 95% ДИ 1,19 до 8,00;  $P=0,02$ ) [9].

Многоцентровое исследование GRAVITAS (США) показало, что пациенты с одним или двумя полиморфными аллелями гена *CYP2C19*, при котором теряется их функциональная активность не реагируют даже на двойную дозу клопидогрела [10].

В общегеномном, ассоциативном исследовании GWAS установлена доминирующая значимость аллели *CYP2C19*\*2 на факт развития «конечных точек» у пациентов с ССЗ [11].

У пациентов-носителей *CYP2C19*\*2 риск повтора острого коронарного события в течение первого года оказался в несколько раз выше, чем у пациентов-носителей дикого генотипа. Причем авторы позиционировали полиморфизм гена *CYP2C19*, как единственно значимый предиктор первичного результата в этой популяции пациентов [12].

В метаболизме клопидогрела принимает участие и изофермент цитохрома P450 CYP4F2. Фермент, кодируемый геном *CYP4F2*, метаболизирует арахидоновую кислоту (ARA) в 20-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (20-НЕТЕ),

которая оказывает прямое влияние на реактивность тромбоцитов за счет блокирования тромбоксанового рецептора на поверхности тромбоцитов (PGH<sub>2</sub>). Аллель А связан со снижением продукции 20-НЕТЕ и может непосредственно влиять на активность тромбоцитов, изменяя эффект антитромбоцитарной терапии [13].

Широкого обсуждения влияния носительства минорного аллеля гена *CYP4F2* на эффективность и безопасность клопидогрела в настоящее время нет. Имеющиеся результаты единичны и носят противоречивый характер. Так, встречаются работы, свидетельствующие о высоком ВОРТ на фоне терапии антиагрегантами у пациентов с минорным генотипом *CYP4F2* G1347A, а следовательно, высоком риске ретромбозов и тромбоэмболических осложнений [13].

Напротив, изучение влияния носительства клинически значимых аллельных вариантов генов *CES1*, *PON1*, *ABCG2*, *CYP4F2*, *CYP3A4*, *IGTB3*, *P2Y12*, *PEAR1*, *B4GALT2* на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий, показало что полиморфизмы *CYP4F2* C(Val433Met), *PEAR1* rs41273215 C>T статистически значимо ассоциированы с большей частотой значимых кровотечений на фоне антитромботической терапии (p=0,008; p=0,035) [14].

В других исследованиях значимой связи носительства аллельного варианта *CYP4F2*\*3 (rs2108622) на антиагрегантный эффект клопидогрела у пациентов с ОКС не установлено [15].

Таким же менее изученным вопросом, по сравнению с оценкой вклада носительства полиморфизма гена *CYP2C19*, является изучение влияния носительства полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность клопидогрела. В то время как влияние минорных аллелей гена *CYP2C9* на метаболизм варфарина изучено достаточно подробно. Установлено, что носительство полиморфизмов гена *CYP2C9* уменьшает максимальную концентрацию C<sub>max</sub> на 47% (P=0,006), площадь под кривой АUC активного метаболита клопидогрела на 40% (p=0,043) и характеризуется на 37% меньшим снижением агрегации тромбоцитов через 4 часа от приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг (p=0,046), по сравнению с аллелем дикого типа [16].

В работах Месистской Д.Ф. с соавторами доказано обнаружение ВОРТ у пациентов носителей минорных генотипов *CYP2C9*, по сравнению с носителями дикого генотипа [17]. В работе А. Harmsze и соавторов также показано, что носительство аллеля *CYP2C9*\*3 характеризуется достоверно более высокой ВОРТ (P<0,05) и клинической резистентностью (ОР: 11,1; 95% CI: 1,6-78,8; P=0,016), чем у носителей аллеля дикого типа в группе из 428 пациентов подвергнутых ЧКВ на фоне терапией клопидогрелом [18].

Таким образом, целью настоящего исследования стало: изучение ассоциативных связей между носительством полиморфных генотипов генов *CYP4F2* и *CYP2C9* и частотой развития рестенозов и ретромбозов стента у пациентов с ОКС после ЧКВ.

### Материалы и методы исследования

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом» (срок реализации: 2021-2023). В ходе работы с пациентами были строго соблюдены этические принципы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000). Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Минздрава России» (протокол № 2 от 14.04.2021). Участие в пилотном, одномоментном, обсервационном исследовании приняли 57 пациентов с ОКС, которым требовалось проведение ЧКВ в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы № 3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань). Сбор данных осуществлялся в период с октября 2020 года по май 2021 года. Среди обследованных пациентов по гендерному признаку мужчин было 36 (63,1%), в то время как женщин – 21 (36,9%).

В исследование включались пациенты, у которых после первичного ОКС и проведения ЧКВ в течение шести месяцев произошел повторный ОКС и которые принимали антиагреганты до поступления в стационар по схеме ДАТ. Пациенты подписывали письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: непереносимость АСК или клопидогрела, наличие активного кровотечения, обширные травмы или операции в течение последнего месяца, выраженная почечная и печеночная недостаточность.

Для определения полиморфизмов гена *CYP2C9*\*2 и *CYP4F2*\*3 (соответствующих snp rs1799853; rs2108622) использовали ПЦР-анализатор BioRad CFX96 в научно-исследовательском центре ФГБОУ ВО «Астраханского ГМУ Минздрава России» в г. Астрахани. Генотипирование проводили с применением диагностического комплекта «ГенТест VKORC1, CYP4F2, CYP2C9» от ООО «НОМОТЕК» (г. Москва).

Для сравнения клинических групп учитывали носительство аллелей генов *CYP2C9* и *CYP4F2* (первая группа – гомозиготы с нормальным, диким генотипом СС; вторая группа – гетерозиготы с промежуточным метаболизмом и фенотипически уменьшенной функцией фермента, генотип СТ; третья группа – гомозиготы с медленным метаболизмом и пониженной функцией фермента, генотип ТТ). Так как промежуточные метаболизаторы СТ имеют фенотипы с уменьшенной функцией ферментов, обычно при статистической обработке результатов их объединяют с медленными генотипами ТТ. Проводился корреляционный анализ результатов генотипирования биологического материала (венозной крови) с клинико-лабораторными данными пациентов с ОКС при поступлении. Статистическая обработка результатов осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики. Соответствие частот генотипов в случайной выборке по частотам полиморфизмов в популяциях равновесию Харди-Вайнберга определяли методом  $\chi^2$ . Для сравнения признаков в исследуемых группах использовали программу статистической обработки StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Применяли критерий Стьюдента (Т). Различия при p<0,05 считали достоверными. Переменные факторы анализировались с помощью скорректированного 95% ДИ. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отклонялось от нормального, проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера.

### Результаты исследования

Генотипы *CYP4F2\*3* среди больных с ОКС распределились со следующей частотой: 32 (56,14%) пациентов имели нормальный генотип (СС); 18 (31,5%) являлись гетерозиготами со сниженной активностью фермента (генотип СТ), 7 (12,36%) пациентов были гомозиготными по аллели Т (генотип ТТ). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2=3,61$ ;  $p=0,0574$ ).

Генотипы *CYP2C9\*2* среди больных с ОКС встречались со следующей частотой: дикый генотип встречался с частотой 78% и был обнаружен у 45 пациентов. Гетерозиготами оказались 12 пациентов (22%), гомозиготы в нашей выборке не было. Распределение аллелей и генотипов *CYP2C9* не соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2=21,55$ ;  $p=0,0000$ ), что видимо было обусловлено меньшей частотой встречаемости минорных аллелей гена *CYP2C9* среди пациентов с ОКС после ЧКВ, жителей Астраханской области и незначительным количеством выборок.

Таблица 1 - Влияние носительства генотипов гена *CYP4F2\*3* на клинические особенности пациентов при повторном развитии ОКС в течение 6 месяцев после ЧКВ

Показатель	Категории	Генотипы <i>CYP4F2*3</i>				Генотипы <i>CYP4F2*3</i>
		Генотип С/С (n=32)		Генотипы С/Т+Т/Т (n=25)		
		абс. знач	%	абс. знач	%	
Основной диагноз	ИБС, не Q-образующий инфаркт миокарда	4	12,5	1	4	0,776
	ИБС, Q-образующий инфаркт миокарда	12	37,5	11	44	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия	8	25	7	28	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия, тромбоз стента	0	0	1	4	
	ИБС, инфаркт миокарда, тромбоз стента	8	25	5	20	
Коронарография	Гемодинамически значимый тромбоз и рестеноз стента	5	15,62	5	2	0,210
	Гемодинамически незначимый тромбоз и рестеноз стента	3	9,37	1	4	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p<0,05$

Таблица 2 - Влияние носительства генотипов гена *CYP4F2\*3* на лабораторные особенности пациентов при повторном развитии ОКС в течение 6 месяцев после ЧКВ

Группы пациентов по изучаю	Тромбоциты ( $10^9/л$ )			p
	M ± SD	95% ДИ	n	

щему признак у генотип				
Генотип С/С	249 ± 59	200 – 299	32	0,672
Генотип С/Т+Т/Т	272 ± 136	159 – 385	25	
Генотип С/С	Протромбиновое время (сек)			р
	Me	Q – Q	n	
	14	12 – 15	32	0,484
Генотип С/Т+Т/Т	12	12 – 13	25	
Генотип С/С	МНО			р
	Me	Q – Q	n	
	1	1 – 1	32	0,397
Генотип С/Т+Т/Т	1	1 – 1	25	
Генотип С/С	АЧТВ (сек)			р
	Me	Q – Q	n	
	26	19 – 29	32	< 0,001* U- критер ий Манна- Уитни
Генотип С/Т+Т/Т	19	18 – 19	25	
Генотип С/С	Холестерин			р
	М ± SD	95% ДИ	n	
	5 ± 1	4 – 5	32	0,023* U- критер ий Манна- Уитни
Генотип С/Т+Т/Т	6 ± 2	5 – 7	25	
Генотип С/С	ИМТ			р
	29 ± 5	27 – 31	32	
Генотип С/Т+Т/Т	27 ± 5	25 – 30	25	0,324

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$

Проведенный нами анализ не установил отличий в частоте возникновения ретромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС в течение первых 6 месяцев после установки стента в зависимости от носительства наследственно-обусловленных полиморфизмов гена *CYP4F2\*3* (табл.1).

В то же время у пациентов гомозигот и гетерозигот по минорным аллелем гена *CYP4F2* установлены статистически разные отличия в показателях АЧТВ и холестерина – U-критерий Манна-Уитни:  $p < 0,001$ ; и  $p < 0,001$ ,  $p = 0,023$ . По другим показателям (глюкоза крови, триглицериды, ИМТ) статистически достоверных отличий установлено не было (табл.2).

Изучение частоты встречаемости клинической резистентности клопидогрела у пациентов с ОКС после ЧКВ статистически значимых различий в частоте развития ретромбоза и рестеноза стента у пациентов с ОКС в течение первых 6 месяцев после установки стента в зависимости от носительства минорной аллели гена *CYP2C9* не выявило (табл. 3, табл. 4.).

### Обсуждение

Основная цель нашего исследования состояла в изучении влияния клиничко-лабораторных и генетических факторов на частоту развития ретромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС после перенесённого 6 месяцев назад ЧКВ.

Таблица 3 - Влияние носительства генотипов гена CYP2C9 на клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом при повторном развитии ОКС в течение 6 месяцев после ЧКВ

Показатель	Категории	Генотипы CYP2C9				p
		Генотип *1/*1 (n=45)		Генотип *1/*2 (n=12)		
		абс. знач	%	абс. знач	%	
Основной диагноз	ИБС, не Q-образующий инфаркт миокарда	6	13,33	1	8,47	0,413
	ИБС, Q-образующий инфаркт миокарда	14	31,11	4	33,33	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия	11	24,44	2	16,6	
	Инфаркт миокарда, ретромболизация	14	31,12	5	41,6	
Коронарография	Гемодинамически значимый стеноз стента	5	11,11	3	25	1,000
	Гемодинамически незначимый стеноз стента	9	20	2	16,6	

Таблица 4 - Влияние носительства генотипов гена CYP2C9 на лабораторные особенности пациентов при повторном развитии ОКС в течение 6 месяцев после ЧКВ

Группы пациентов по изучаемому признаку генотипы гена CYP2C9*2	Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Генотип С/С	232	201 – 276	45	0,273
Генотип С/Т	232	201 – 276	12	
Генотип С/С	Протромбиновое время (сек)			p
	Me	Q – Q	n	
Генотип С/С	13	12 – 14	45	0,257
Генотип С/Т	14	12 – 15	12	
Генотип С/С	МНО			p
	Me	Q – Q	n	

	1	1 – 1	45	0,397
Генотип С/Т	1	1 – 1	12	
Генотип С/С	АЧТВ (сек)			р
	Ме	Q – Q	n	
	1	1 – 2	45	0,308
Генотип С/Т	1	1 – 1	12	
Генотип С/С	Холестерин			р
	M ± SD	95% ДИ	n	
	5 ± 2	5 – 6	45	0,794
Генотип С/Т	5 ± 1	4 – 6	12	
Генотип С/С	ИМТ			р
	28 ± 5	26 – 30	45	
Генотип С/Т	28 ± 4	25 – 32	12	0,917

На сегодняшний день известно, что доминирующую роль в образовании активного метаболита клопидогрела имеет изофермент P450 CYP2C19, в меньшей степени участвуют другие изоферменты: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP4F2 [19], [20]. Функциональная активность данных ферментов генетически детерминирована. Наиболее изученным является вклад носительства минорных аллелей гена CYP2C19 \*2\*3 в развитие клинической и лабораторной резистентности к клопидогрелу. Носительство полиморфных аллелей генов, участвующих в метаболизме клопидогрела, представляет собой немодифицируемые факторы, влияющие на его эффективность.

В то же время есть работы, подтверждающие немаловажную роль носительства минорного аллеля гена CYP4F2\*3 в формировании ВОРТ и недостаточной клинической активности клопидогрела. Так у 89 пациентов с ИБС, получающих клопидогрел в составе ДАТ, было изучено влияние полиморфизма гена CYP4F2 на активность тромбоцитов. Оказалось, что гетерозиготы с генотипом GA по полиморфному маркеру CYP4F2 G1347A имели достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями генотипа GG (p=0,04) или AA (p=0,01) [13]. Интересным на наш взгляд исследованием является работа китайских коллег, которые обнаружили, что у пациентов с гаплотипом GGGT, состоящим из rs2108622-rs3093100-rs3093105-rs3093135, отмечается высокий риск развития ИБС (ОШ = 4,367, 95% ДИ: 2,241 ~ 8,510; P<0,001). В то время как носительство гаплотипа GGTA связано с низким риском развития ИБС (ОШ = 0,450, 95% ДИ: 0,111 ~ 0,777, p<0,001). Обнаруженные закономерности, на наш взгляд, потенциально могут использоваться в качестве предикторов развития ИБС [21].

Модифицируемые причины, приводящие к ретромбозу стента, также достаточно широко обсуждаются медицинским сообществом. К ним относятся: диабет, курение, ожирение, высокий ИМТ [22], [23]. В индексируемых базах периодических изданий представлены результаты работ, свидетельствующие о том, что ожирение с ИМТ>30 может быть связано с недостаточной дозировкой тиенопиридина у пациентов со стандартными дозами препаратов после ЧКВ. Авторы объясняют это более высокой активацией тромбоцитов за счет стимуляции рецепторов тромбина у пациентов с ожирением [24]. Это подтверждается и другими исследованиями, где у пациентов с метаболическим синдромом, в сочетании с сахарным диабетом II типа отмечается высокая реактивность тромбоцитов во время лечения из-за состояния гиперагрегации тромбоцитов [23]. В нашем исследовании ИМТ был несколько выше у пациентов, носителей дикого генотипа CYP4F2, по сравнению с носителями минорных аллелей, хотя и без статистической разницы отличий – p=0,324.

Результатами исследований Seo S.M., Choo E.H., Koh Y.S. et al. было показано, что уровни ЛПВП влияют на клинические исходы у пациентов после ЧКВ [25]. Данная взаимосвязь была продемонстрирована и в других исследованиях. Так, низкие уровни ЛПВП в сочетании с воспалительными биомаркерами, влияли на клинические исходы после стентирования сонных артерий при длительном наблюдении [26]. Скорректированное отношение рисков для первичной конечной точки составило 0,97 на увеличение холестерина ЛПВП на 1 дл(-1) (95% доверительный интервал (ДИ) 0,95-0,99, P=0,002) и 2,7 (95% ДИ 1,6-4,4, P<0,001) для низкого уровня холестерина ЛПВП (<40 мг дл(-1) у мужчин и <50 мг дл(-1) у женщин).

Статистически значимо по результатам нашего исследования отмечались более высокие показатели холестерина у пациентов носителей минорных аллелей гена CYP4F2- p=0,023, p<0,05. По-видимому, это может иметь свой модифицируемый вклад в активацию тромбоцитарного процесса и формирование неблагоприятных клинических исходов у пациентов после ЧКВ.

Известно, что изофермент CYP4F2 также участвует в метаболизме провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Он также производит 20-НЕТЕ, который является мощным антитромбоцитарным и сосудорасширяющим средством. В свою очередь, 20-НЕТЕ действует на тромбоцитарный рецептор PGH2, блокируя его и предотвращая связывание TxA2, эффект которого противоположен [13]. Можно предположить, что в случае носительства полиморфных аллелей ST и TT CYP4F2 у пациентов с ОКС и инфарктом миокарда в первые сутки уровень арахидоновой кислоты остается повышенным ввиду невозможности дальнейшего метаболизма функционально неполноценным ферментом. В связи с чем активность тромбоцитов еще более повышается. В нашем исследовании мы выявили статистически значимую разницу между показателем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у пациентов с разным генотипом CYP4F2. Уменьшение времени АЧТВ у

пациентов с минорным аллелем гена *CYP4F2*, по-видимому, можно объяснить активацией коагуляционного звена гемостаза через фактор Виллебранда в первые сутки развития ОКС –  $p < 0,001$ .

Носительство минорного аллеля гена *CYP2C9* не выявило статистически значимую связь с эффективностью клопидогрела в составе ДАТ и развитием ретромбозов и рестенозов стента у пациентов с повторным ОКС в течении первых 6 месяцев после ЧКВ, что, по нашему мнению, определяется прежде всего малым размером выборки пациентов, вошедших в наше исследование и, возможно, меньшей частотой встречаемости минорных аллелей гена *CYP2C9* у пациентов с ОКС, жителей Астраханского региона.

### **Заключение**

Носительство аллельного варианта гена *CYP4F2\*3* (rs2108622) и гена *CYP2C9* (rs1799853) не выявило статистически значимую связь с частотой развития ретромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС. Считаю, тем не менее, что изучение эффективности клопидогрела в зависимости от носительства полиморфных генотипов *CYP4F2\*3* (rs2108622) и гена *CYP2C9* (rs1799853) необходимо продолжить, поскольку имеющиеся в литературе данные подтверждают немаловажную роль этих ферментов в формировании ВОРТ тромбоцитов и развитии клинической резистентности клопидогрела. Отчасти отсутствие ассоциативных связей между носительством изучаемых генов ферментов метаболизма клопидогрела может объясняться малочисленной выборкой исследования. Для Астраханского региона исследование является пилотным, поперечным и диктует необходимость проведения дальнейших лонгитудинальных исследований на выборках большего размера для уточнения роли полиморфизма генов *CYP4F2* и *CYP2C9* в персонализации антиагрегантной терапии.

### **Финансирование**

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом». Сроки реализации 2021-2023 гг.

### **Конфликт интересов**

Не указан.

### **Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### **Funding**

The study was carried out as part of the Ministry of Health of the Russian Federation state task realization «Development of Algorithms for Personalized Administration of Antiplatelet Agents in Patients with Acute Coronary Aynndrome». Period of realization: 2021–2023.

### **Conflict of Interest**

None declared.

### **Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### **Список литературы / References**

1. Сумароков А.Б. Продолжительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после имплантации эндоваскулярного стента / А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская, Н.В. Ломакин // Кардиология. — 2018. — Т. 58. — № 1. — С. 41-52.
2. Collet J.P. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato et al. // European heart journal. — 2021. — Vol. 42. — № 14. — P. 1289-1367.
3. Fox K.A. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial / K.A. Fox, S.R. Mehta, R. Peters et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — № 10. — P. 1202-1208.
4. Steinhubl S.R. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann et al. // Jama. — 2002. — Vol. 288. — № 19. — P. 2411-2420.
5. Медведева Е.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией, резистентных к стандартной антиагрегантной терапии / Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, И.И. Русских и др. // Евразийский кардиологический журнал. — 2017. — № 4. — С. 16-27.
6. Kantemirova V. Factors Influencing the Effectiveness of Antiplatelet Therapy / V. Kantemirova, A. Zhidovinov, M. Abdullaev et al. // Archiv Euromedica. — 2022. — Vol. 12. — № 1. — P. 19-25.
7. Курчева Н.П. Многофакторный алгоритм прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела, как потенциальный способ повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии / Н.П. Курчева, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2015. — № 2. — С. 29-32.
8. Сычев Д.А. Генетические и негенетические факторы лабораторной резистентности к клопидогрелу у больных с ишемическим инсультом / Д.А. Сычев, В.В. Шпрах, Е.Ю. Китаева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2019. — Т. 119. — № 3. — С. 45-52.
9. Mega J.L. Cytochrome p-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott et al. // New England Journal of Medicine. — 2009. — Vol. 360. — № 4. — P. 354-362.
10. Price M.J. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: the GRAVITAS randomized trial / M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein et al. // Jama. — 2011. — Vol. 305. — № 11. — P. 1097-1105.



11. Verma S.S. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated with Clopidogrel: a study by the international clopidogrel pharmacogenomics consortium / S.S. Verma, T.O. Bergmeijer, L.I. Gong et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2020. — Vol. 108. — № 5. — P. 1067-1077.
12. Collet J.P. Cytochrome P450 2C19 Polymorphism in Young Patients Treated with Clopidogrel after Myocardial Infarction: a cohort study / J.P. Collet, J.S. Hulot, A. Pena et al. // *The Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — № 9660. — P. 309-317.
13. Tatarunas V. The Role of Clinical Parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A Polymorphisms on Platelet Reactivity during Dual Antiplatelet Therapy / V. Tatarunas, L. Jankauskiene, N. Kupstyte et al. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. — 2014. — Vol. 25. — № 4. — P. 369-374.
14. Федина Л.В. Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий / Л.В. Федина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв и др. // *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. — 2021. — № 2. — С. 19-20.
15. Мирзаев К.Б. Влияние аллельного варианта CYP4F2\* 3 на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом / К.Б. Мирзаев, О.Д. Конова, Е.А. Гришина и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — № 1. — С. 47-52.
16. Brandt J.T. Common Polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 Affect the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Response to Clopidogrel but not Prasugrel / J.T. Brandt, S.L. Close, S.J. Iturria et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — Vol. 5. — № 12. — P. 2429-2436.
17. Меситская Д.Ф. Клинические и фармакогенетические факторы, влияющие на резистентность к клопидогрелу у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д.Ф. Меситская, Ю.М. Никитина, Ф.Ю. Копылов // *Клиническая медицина*. — 2015. — Т. 93. — № 2. — С. 40-46.
18. Harmsze A. Besides CYP2C19\* 2, the Variant Allele CYP2C9\* 3 Is Associated with Higher On-Clopidogrel Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy Undergoing Elective Coronary Stent Implantation / A. Harmsze, J.W. van Werkum, H.J. Bouman et al. // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2010. — Vol. 20. — № 1. — P. 18-25.
19. Kazui M. Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Two Oxidative Steps in the Bioactivation of Clopidogrel to its Pharmacologically Active Metabolite / M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka et al. // *Drug Metabolism and Disposition*. — 2010. — Vol. 38. — № 1. — P. 92-99.
20. Clopidogrel. Overview // PharmGKB. — 2023. — URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053#tabview=tab1&subtab=31> (accessed: 10.02.23).
21. Yu C. CYP4F2 Genetic Polymorphisms Are Associated with Coronary Heart Disease in a Chinese Population / C. Yu, Q. Yan, C. Fu et al. // *Lipids in Health and Disease*. — 2014. — Vol. 13. — № 1. — P. 1-5.
22. Iqbal J. Incidence and Predictors of Stent Thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting / J. Iqbal, W. Sumaya, V. Tatman et al. // *EuroIntervention*. — 2013. — Vol. 9. — № 1. — P. 62-69.
23. Hurst N.L. Clopidogrel “Resistance”: pre-vs post-receptor determinants / N.L. Hurst, V.B. Nooney, B. Raman et al. // *Vascular Pharmacology*. — 2013. — Vol. 59. — № 5-6. — P. 152-161.
24. Gremmel T. Obesity Is Associated with Poor Response to Clopidogrel and an Increased Susceptibility to Protease Activated Receptor-1 Mediated Platelet Activation / T. Gremmel, S. Steiner, D. Seidinger et al. // *Translational Research*. — 2013. — Vol. 161. — № 5. — P. 421-429.
25. Seo S.M. Catholic University of Korea, Percutaneous Coronary Intervention Registry investigators. High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets with Statins after Percutaneous Coronary Intervention / S.M. Seo, E.H. Choo, Y.S. Koh et al. // *Heart*. — 2011. — Vol. 97. — № 23. — P. 1943-1950.
26. Niessner A. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Cardiovascular Events after Carotid Stenting: a long-term survey / A. Niessner, R. Hofmann, A. Kypta et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — Vol. 5. — № 5. — P. 950-954.

### **Список литературы на английском языке / References in English**

1. Sumarokov A.B. Prodolzhitel'nost' dvukomponentnoj antiagregantnoj terapii u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca posle implantacii jendovaskuljarnogo stenta [Duration of Two-Component Antiaggregant Therapy in Patients with Ischaemic Heart Disease after Endovascular Stent Implantation] / A.B. Sumarokov, L.I. Burjachkovskaja, N.V. Lomakin // *Kardiologija [Cardiology]*. — 2018. — Vol. 58. — № 1. — P. 41-52. [in Russian]
2. Collet J.P. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato et al. // *European heart journal*. — 2021. — Vol. 42. — № 14. — P. 1289-1367.
3. Fox K.A. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial / K.A. Fox, S.R. Mehta, R. Peters et al. // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — № 10. — P. 1202-1208.
4. Steinhubl S.R. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann et al. // *Jama*. — 2002. — Vol. 288. — № 19. — P. 2411-2420.
5. Medvedeva E.A. Profilaktika serdechno-sosudistyh oslozhnenij posle stentirovaniya koronarnyh arterij u pacientov s nestabil'noj stenokardiej, rezistentnyh k standartnoj antiagregantnoj terapii [Prevention of Cardiovascular Complications after Coronary Artery Stenting in Patients with Unstable Angina Resistant to Standard Antiaggregant Therapy] / E.A. Medvedeva, L.G. Gelis, I.I. Russkih et al. // *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal [Eurasian Journal of Cardiology]*. — 2017. — № 4. — P. 16-27. [in Russian]

6. Kantemirova B. Factors Influencing the Effectiveness of Antiplatelet Therapy / B. Kantemirova, A. Zhidovinov, M. Abdullaev et al. // *Archiv Euromedica*. — 2022. — Vol. 12. — № 1. — P. 19-25.
7. Kurcheva N.P. Mnogofaktornyj algoritm prognozirovanija antiagregantnogo dejstvija klopidozrela, kak potencial'nyj sposob povyshenija jeffektivnosti i bezopasnosti antiagregantnoj terapii [A Multifactorial Algorithm to Predict the Antiaggregant Action of Clopidogrel as a Potential Way to Improve the Efficacy and Safety of Antiaggregant Therapy] / N.P. Kurcheva, K.B. Mirzaev, D.A. Sychjov // *Farmakogenetika i farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]*. — 2015. — № 2. — P. 29-32. [in Russian]
8. Sychev D.A. Geneticheskie i negeneticheskie faktory laboratornoj rezistentnosti k klopidozrelu u bol'nyh s ishemicheskim insultom [Genetic and Non-Genetic Factors of Laboratory Resistance to Clopidogrel in Patients with Ischaemic Stroke] / D.A. Sychev, V.V. Shprah, E.Ju. Kitaeva et al. // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special Issues]*. — 2019. — Vol. 119. — № 3. — P. 45-52. [in Russian]
9. Mega J.L. Cytochrome p-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott et al. // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360. — № 4. — P. 354-362.
10. Price M.J. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: the GRAVITAS randomized trial / M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein et al. // *Jama*. — 2011. — Vol. 305. — № 11. — P. 1097-1105.
11. Verma S.S. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated with Clopidogrel: a study by the international clopidogrel pharmacogenomics consortium / S.S. Verma, T.O. Bergmeijer, L.I. Gong et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2020. — Vol. 108. — № 5. — P. 1067-1077.
12. Collet J.P. Cytochrome P450 2C19 Polymorphism in Young Patients Treated with Clopidogrel after Myocardial Infarction: a cohort study / J.P. Collet, J.S. Hulot, A. Pena et al. // *The Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — № 9660. — P. 309-317.
13. Tatarunas V. The Role of Clinical Parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A Polymorphisms on Platelet Reactivity during Dual Antiplatelet Therapy / V. Tatarunas, L. Jankauskiene, N. Kupstyte et al. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. — 2014. — Vol. 25. — № 4. — P. 369-374.
14. Fedina L.V. Vlijanie nositel'stva klinicheski znachimyh allel'nyh variantov genov CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTB3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 na antiagregantnoe dejstvie klopidozrela i klinicheskie ishody pacientov s OKS i fibrilljaciej predserdij [Effect of Carrying Clinically Significant Allelic Variants of CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTB3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 on the Antiaggregant Effect of Clopidogrel and Clinical Outcomes in Patients with ACS and Atrial Fibrillation] / L.V. Fedina, K.B. Mirzaev, D.A. Sychjov et al. // *Farmakogenetika i Farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]*. — 2021. — № 2. — P. 19-20. [in Russian]
15. Mirzaev K.B. Vlijanie allel'nogo varianta CYP4F2\* 3 na antiagregantnoe dejstvie klopidozrela u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Effect of CYP4F2\* 3 Allelic Variant on the Antiaggregant Action of Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome] / K.B. Mirzaev, O.D. Konova, E.A. Grishina et al. // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. — 2018. — Vol. 14. — № 1. — P. 47-52. [in Russian]
16. Brandt J.T. Common Polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 Affect the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Response to Clopidogrel but not Prasugrel / J.T. Brandt, S.L. Close, S.J. Iturria et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — Vol. 5. — № 12. — P. 2429-2436.
17. Mesitskaja D.F. Klinicheskie i farmakogeneticheskie faktory, vlijajushhie na rezistentnost' k klopidozrelu u pacientov, stradajushhih serdechno-sosudistymi zabolovanijami [Clinical and Pharmacogenetic Factors Influencing Clopidogrel Resistance in Patients with Cardiovascular Disease] / D.F. Mesitskaja, Ju.M. Nikitina, F.Ju. Kopylov // *Klinicheskaja medicina [Clinical Medicine]*. — 2015. — Vol. 93. — № 2. — P. 40-46. [in Russian]
18. Harmsze A. Besides CYP2C19\* 2, the Variant Allele CYP2C9\* 3 Is Associated with Higher On-Clopidogrel Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy Undergoing Elective Coronary Stent Implantation / A. Harmsze, J.W. van Werkum, H.J. Bouman et al. // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2010. — Vol. 20. — № 1. — P. 18-25.
19. Kazui M. Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Two Oxidative Steps in the Bioactivation of Clopidogrel to its Pharmacologically Active Metabolite / M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka et al. // *Drug Metabolism and Disposition*. — 2010. — Vol. 38. — № 1. — P. 92-99.
20. Clopidogrel. Overview // PharmGKB. — 2023. — URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053#tabview=tab1&subtab=31> (accessed: 10.02.23).
21. Yu C. CYP4F2 Genetic Polymorphisms Are Associated with Coronary Heart Disease in a Chinese Population / C. Yu, Q. Yan, C. Fu et al. // *Lipids in Health and Disease*. — 2014. — Vol. 13. — № 1. — P. 1-5.
22. Iqbal J. Incidence and Predictors of Stent Thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting / J. Iqbal, W. Sumaya, V. Tatman et al. // *EuroIntervention*. — 2013. — Vol. 9. — № 1. — P. 62-69.
23. Hurst N.L. Clopidogrel "Resistance": pre-vs post-receptor determinants / N.L. Hurst, V.B. Nooney, B. Raman et al. // *Vascular Pharmacology*. — 2013. — Vol. 59. — № 5-6. — P. 152-161.
24. Gremmel T. Obesity Is Associated with Poor Response to Clopidogrel and an Increased Susceptibility to Protease Activated Receptor-1 Mediated Platelet Activation / T. Gremmel, S. Steiner, D. Seidinger et al. // *Translational Research*. — 2013. — Vol. 161. — № 5. — P. 421-429.
25. Seo S.M. Catholic University of Korea, Percutaneous Coronary Intervention Registry investigators. High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets with Statins after Percutaneous Coronary Intervention / S.M. Seo, E.H. Choo, Y.S. Koh et al. // *Heart*. — 2011. — Vol. 97. — № 23. — P. 1943-1950.
26. Niessner A. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Cardiovascular Events after Carotid Stenting: a long-term survey / A. Niessner, R. Hofmann, A. Kypta et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2007. — Vol. 5. — № 5. — P. 950-954.