

И.Т. Терентьев, М.А. Варламова, Н.И. Павлова, А.Т. Дьяконова,
Н.А. Соловьева, С.К. Кононова, Х.А. Куртанов

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГА ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО ПОЛИМОРФИЗМУ CYP2C19

DOI 10.25789/YMJ.2018.64.31

УДК 616.5 – 006.38

Клопидогрел остаётся основным препаратом для антитромбоцитарной терапии у пациентов, которым проведено стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома. Представлены обоснование и дизайн наблюдательного исследования, направленного на проверку гипотезы о том, что высокая частота генетического полиморфизма цитохрома CYP2C19*2 ассоциирована с тромбозом коронарного стента.

Ключевые слова: клопидогрел, стентирование коронарных сосудов, острый коронарный синдром, персонализированная терапия, резистентность к клопидогрелу, парадоксальный ответ, генетические полиморфизмы.

Clopidogrel remains the main drug for antiplatelet therapy in patients who received stenting of the coronary vessels for acute coronary syndrome. The rationale and design of the observational study aimed at testing the hypothesis that the high frequency of the genetic polymorphism of cytochrome CYP2C19*2 is associated with coronary stent thrombosis is presented.

Keywords: clopidogrel, coronary stenting, acute coronary syndrome, personalized therapy, light transmission aggregometry, clopidogrel resistance, paradoxical response, genetic polymorphisms.

Актуальность данного обзора обусловлена тем, что сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной смертности и инвалидности во всем мире. Ведущая роль в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое заболевание, которое развивается при недостаточном поступлении кислорода к миокарду. Основной причиной (более чем в 90% случаев) недостаточного поступления кислорода является образование атеросклеротических бляшек в просвете коронарных артерий, артерий крови, снабжающих сердечную мышцу (миокард).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире (31%). На территории Российской Федерации этот показатель составляет 57,1%, из которых

на долю ИБС выпадает более половины всех случаев (28,9%), что в абсолютных цифрах составляет 385,6 чел. на 100 тыс. населения в год. Смертность от той же причины на территории Евросоюза составляет 95,9 чел. на 100 тыс. населения в год, что в 4 раза меньше, по сравнению с нашей страной. Частота ИБС резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1–1% в возрасте 45–54 лет до 10–15% в возрасте 65–74 лет, а у мужчин с 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–74 лет. Несмотря на многократно возросшие возможности современной консервативной терапии вышеуказанной патологии, при отсутствии эффекта проводятся хирургические методы лечения:

1. Чрескожное коронарное вмешательство – проведение баллонной ангиопластики с установкой стента (металлического каркаса, сохраняющего восстановленный просвет сосуда);

2. Коронарное шунтирование – наложение шунтов в обход пораженных участков коронарных артерий. В качестве шунтов используются собственные вены (обычно это подкожная вена бедра) или внутренняя грудная артерия пациента.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на сегодняшний день – один из широко применяемых методов лечения больных с острым коронарным синдромом. В Российской Федерации в 2012 г. число ЧКВ выросло по сравнению с 2011 г. на 13 049 процедур, или 20,9%, и составило 75 378 процедур. Средний по России по-

казатель частоты выполнения ЧКВ в расчете на 1 млн населения в 2012 г. составил 531 [3]. Важно отметить, что несмотря на очевидные успехи применения ЧКВ, данный метод имеет определенные осложнения. Так, среди больных, подвергнутых коронарному стентированию, частота такого жизненно опасного осложнения, как острый или подострый тромбоз стента, по данным международной литературы, достигает 1–3% [2]. При этом частота повторных вмешательств на стентированном коронарном сосуде может достигать 17% (особенно при имплантации стента без лекарственного покрытия) [3]. С целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых катастроф пациенту после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных сосудов необходимо использование антитромбоцитарных препаратов.

Одним из основных препаратов для антитромбоцитарной терапии в кардиологии является клопидогрел, использование которого позволяет снизить частоту тромботических осложнений.

Клопидогрел – наиболее известный представитель группы тиаенопиридинов. Он, как тиклопидин и прасугрел, относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Его всасывание в кишечнике и поступление в кровь связано с Р-гликопротеином, кодируемым геном *MDR1* (*ABCB1*). 85% дозы превращаются в неактивное карбоксильное производное за счёт действия эстераз плазмы. Оставшиеся 15% дозы претерпевают двухступенчатое окисление под действием

ЯНЦ КМП: ТЕРЕНТЬЕВ Иван Титович – м.н.с., врач кардиолог Больницы, ivantit7313@mail.ru, ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна – н.с., varlamova.m@yandex.ru, ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н., вр.и.о. в.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – к.м.н., н.с., sonata608@yandex.ru, КОНОНОВА Сарда-на Кононовна – к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отд., hariton_kurtanov@mail.ru.

изоформ цитохрома P450, превращаясь сначала в 2-оксо-клопидогрел, а затем в активное тиольное производное. Оно, в свою очередь, необратимо ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. В дальнейшем происходит ингибирование связывания фибриногена с рецептором GP IIb/IIIa и снижение агрегации. Клопидогрел применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая тех, которым было проведено стентирование коронарной артерии (СКС) при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [4]. Стандартная схема назначения клопидогрела предусматривает нагрузочную дозу в 300 мг и затем поддерживающую дозу 75 мг ежедневно; увеличенная дозировка включает введение 600 мг в нагрузочной дозе, затем 150 мг на протяжении 6 дней и после этого – 75 мг в сут [23] или же поддерживающую дозу 150 мг в сут на протяжении 6 мес. [25]. Часто используется двойная антитромбоцитарная терапия, подразумевающая совместный приём клопидогрела и препаратов ацетилсалициловой кислоты, как для длительного лечения, так и кратковременно (в течение 1 мес. после ЧКВ со стентированием) [25], хотя в настоящее время показано, что применение клопидогрела без сочетания с аспирином ассоциировано с существенным снижением геморрагических осложнений без повышения частоты тромботических событий [26].

В последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с появлением новых ингибиторов рецептора к АДФ P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor), характеризующихся более быстрым началом действия, более выраженным ингибированием тромбоцитов и, возможно, лучшим профилем эффективности по сравнению с клопидогрелом, используемым в стандартной дозировке, но клопидогрел остается препаратом первой линии в силу значительных различий в доступности инновационных ингибиторов P2Y₁₂ в странах Европы. Антитромбоцитарная терапия для оптимизации результатов СКС должна обеспечивать баланс между минимизированным риском тромбоза стентов и риском кровотечения [18].

В настоящее время стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации присущ генетический полиморфизм, характеризующийся наличием изоформ ферментов с высокой и низкой активностью. Соответственно, имеются генетические

особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного пациента. В зависимости от состояния этого гена выделяют три группы лиц: гомозиготы (без мутаций), гетерозиготы (мутация в 1-й аллели), лица с мутантным генотипом (мутации в двух аллелях). На основании генотипа *CYP2C19* можно выделить три основных фенотипа метаболизатора *CYP2C19*: *1/*1 – «быстрый» с нормальной функциональной активностью фермента, *1/*2 – «замедленный» со сниженной функциональной активностью фермента, *2/*2 – «медленный» со значительно сниженной функциональной активностью фермента или ее отсутствием. Так называемый «дикий тип» гена *CYP2C19* (*1-я аллель) характеризуется нормальной ферментативной активностью *CYP2C19*. Наиболее распространенным аллельным вариантом *CYP2C19* с утратой функции является аллель *2. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболизаторам в российской популяции, составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами. Однако у российских пациентов с ишемической болезнью сердца генотипы *CYP2C19*, связанные с медленным метаболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3% [6]. Цитохром *CYP2C19* является представителем группы ферментов семейства цитохрома P450 и представляет собой фермент S-метфенилтионингидроксилазу. Низкая активность фермента ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда или ишемического инсульта – у пациентов со сниженной активностью фермента отмечалось увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53%. Ген, кодирующий цитохром *CYP2C19*, локализован в 10-й хромосоме, локус 10q24. Данный локус входит в состав большого кластера, содержащего гены *CYP2C19*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2C8*, и связанного со сниженным ответом на клопидогрел по результатам полногеномного анализа ассоциаций [7].

Аллельный вариант *CYP2C19**2 (rs4244285) относится к протромбогенным вариантам цитохрома *CYP2C19*. Замена G<A (Gly681Ala) ассоциирована с высокой остаточной агрегацией тромбоцитов после приема клопидогрела, усилением тромбообразования и общим ухудшением прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно после установки стента. В большей мере это относится к гомозиготам A/A (*2/*2), носители это-

го генотипа относятся к группе медленных метаболизаторов, но пациенты гетерозиготы G/A (*1/*2) также характеризуются сниженной скоростью метаболизма клопидогрела. В настоящее время обсуждается возможность назначения больших доз клопидогрела для таких пациентов, но однозначных рекомендаций пока не выработано.

После внедрения ЧКВ со стентированием с 1980-х гг. частота рестеноза составляла 24%, затем после совершенствования методик вмешательства и введения более совершенных моделей стентов частота рестенозов снизилась до 1-2%. Однако, согласно данным российских исследований, в нашей стране данная ситуация остаётся неутешительной, так как рецидив ОКС вследствие тромбоза стента развивается в среднем у 8% пациентов. В связи с развитием и массовым внедрением упомянутых высокотехнологических методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране и нашем регионе в последнее время встает вопрос о возрастании количества пациентов с генетически обусловленной резистентностью к назначаемой так называемой «стандартной схеме» дезагрегантной терапии: аспирин (75 мг) + клопидогрел (75 мг), обусловленной полиморфизмом *CYP2C19*, возрастанием осложнений в виде рестенозов имплантированных стентов. Продемонстрировано, что у больных ИМ, особенно с проведением стентирования коронарных артерий, добавление клопидогрела к АСК обеспечивает дополнительную пользу. Вместе с тем в ряде исследований продемонстрирована широкая межличностная вариабельность антиагрегантного эффекта клопидогрела. Фармакодинамические и клинические исследования продемонстрировали, что полиморфизм гена *CYP2C19* (аллель *CYP2C19**2) связан со сниженным антиагрегантным эффектом клопидогрела и увеличением частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [8]. Свидетельством тщательного анализа эффективности клопидогрела являются публикации в ведущих кардиологических журналах мира, дебаты на европейских и американских кардиологических форумах. Обсуждаются различные компоненты эффективности клопидогрела – комплаентность, дозировки, продолжительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии, влияние сопутствующего лечения статинами, ингибиторами протонного насоса, воздействие других факторов (курение).

Вклад полиморфизма гена *CYP2C19* в формирование феномена резистентности к клопидогрелу подтвержден многочисленными исследованиями. Так, рандомизированное исследование ISAR называет носительство аллеля *2 *CYP2C19* независимым предиктором тромбоза стента в течение 30 дней. Трехкратное увеличение риска тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом и наличием аллеля *CYP2C19**2 показало и исследование TRITON-TIMI [25]. Исследование, выполненное на китайской популяции, обнаружило увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года после ЧКВ в 3,65 раза в группе носителей хотя бы одного мутантного аллеля *CYP2C19* (*2 или *3) по сравнению с «диким» генотипом [22]. Мета-анализ девяти исследований, в который вошли 9685 пациентов, показал статистически значимо более высокий риск смерти по кардиальным и сосудистым причинам, а также тромбоза стента у пациентов, являющихся «медленными метаболизаторами», по сравнению с лицами, не имеющими в генотипе аллелей со сниженной функциональной активностью [17]. В исследовании PAPI (Pharmacogenomics of Antiplatelet Intervention) клопидогрел назначался в течение 7 дней 429 здоровым лицам, ответ определяли методом агрегометрии. Проводили генотипирование *2C19**2. Данные, полученные у здоровых лиц, сравнивали с данными 227 пациентов, которым проводилось стентирование коронарных артерий. Изучали взаимосвязь функции тромбоцитов, генотипирование и сердечно-сосудистые исходы. Было установлено, что ответ на клопидогрел зависел от наследственности в высокой степени ($p < 0,001$): 13 однонуклеотидных полиморфизмов в хромосоме 10q24 в кластере *CYP2C18–CYP2C19–CYP2C9–CYP2C8* были достоверно связаны со сниженным ответом на клопидогрел. У пациентов с аллелем *CYP2C19**2 имелось больше ССО или смертельных исходов в течение года (20,9% против 10,0%; отношение рисков 2,42; $p = 0,02$) [24].

В мета-анализе, проведенном Holmes M.V. et al. с включением 32 исследований общей численностью респондентов 42 тыс. чел., генотип оказывал влияние только на частоту возникновения тромбоза стента, связи с другими сердечно-сосудистыми исходами не продемонстрировано [15].

В то же время результаты крупного рандомизированного исследования

PLATO обнаружили связь различных полиморфных маркеров *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС только в ранние сроки заболевания, через год наблюдения различия не были значимы. Результаты крупных исследований [16, 19, 20] подтвердили прогностическое значение полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих клопидогрел. В мета-анализе 9 фармакогенетических исследований клопидогрела, включивших 9685 пациентов, выявлена достоверная ассоциация между гомо- или гетерозиготами по мутантному аллелю со сниженной функцией *CYP2C19* и увеличенным риском смерти по сердечно-сосудистым причинам, ИМ или мозговым инсультом [11].

Отечественное исследование, проведенное в 2015 г., также подтвердило наличие связи между носительством *CYP2C19**2 у пациентов после ЧКВ и риском развития резистентности (по высокой остаточной активности тромбоцитов) [5].

Накопленные знания послужили основанием для внесения в 2010 г в инструкцию по применению оригинального клопидогрела сведений о влиянии мутантного гена *CYP2C19* на эффективность терапии. Американская ассоциация сердца и Американское общество кардиологов, Европейское общество кардиологов отмечают необходимость генотипирования по *CYP2C19* с целью обнаружения аллелей «медленных метаболизаторов» и рекомендуют его для некоторых групп пациентов с высоким риском тромбоцических осложнений, главным образом при ОКС и планируемом ЧКВ. Частота же носительства аллеля *CYP2C19**2 в российской популяции составляет около 13,3%, а у больных ИБС этот показатель несколько выше (частота встречаемости генотипов со сниженной метаболической активностью может достигать 27,3%) [13].

В нашей стране также растет интерес к данной проблеме, в связи с чем в различных клиниках проводятся исследования пациентов. Так, в 2013 г. в ФГБУ НЦССХ им. Бакулева у 72 пациентов (50 мужчин и 22 женщин), принимающих клопидогрел после операции плановой реваскуляризации миокарда, было выполнено генетическое исследование на носительство аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 – *CYP2C19**1 и *2. В результате был сделан вывод, что носительство аллельных вариантов гена *CYP2C19* 2*, по данным разных авто-

ров, встречается в популяции с частотой до 40% (подтверждено результатами исследования) и является одним из факторов риска низкого лабораторного ответа на терапию клопидогрелом [4]. Проведение генетического теста на носительство *CYP2C19**2 всем пациентам перед стентированием может способствовать оптимизации назначения антиагрегантной терапии, что в свою очередь могло бы проводить профилактику потенциальных осложнений, связанных с недостаточной эффективностью клопидогрела.

Исходя из вышеуказанного, возникает необходимость дальнейших более масштабных исследований в данной области, целью которых будет выработка новых клинических рекомендаций по лечению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что в конечном итоге преследует цель увеличения продолжительности жизни.

Литература

1. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г.И. Лифшиц, С.Т. Данилкина, Е.В. Гуськова, Е.Н. Воронина, М.Л. Филипенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 90-6. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>.
2. Association of genes encoding hemostasis proteins, with parameters of peripheral hemostasis and predisposition to atherothrombosis in patients with cardiovascular diseases / G.I. Lifshitz, S.T. Danilina, E.V. Guskova, E.N. Voronina, M.L. Filipenko // Cardiovascular Therapy and Prevention 2011, 4: 90-6.
3. Барышева В.О. Анализ связи результатов фармакогенетического тестирования для определения резистентности к клопидогрелу и тромбоза стента у пациентов / В.О. Барышева, Г.Г. Кетова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – №2. С.7-8. <http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/item/analiz-svyazi-rezultatov-farmakogeneticheskogo-testirovaniya-dlya-opredeleniya-rezistentnosti-k-klopido-greli-i-tromboza-stenta-u-patsientov>.
4. Barysheva V.O. Analysis of the relationship between the results of pharmacogenetic testing for the determination of resistance to clopidogrel and stent thrombosis in patients / V.O. Barysheva, G.G., Ketova // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. – 2017. – №2. – С.7-8.
5. Бокерия Л.А. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякин. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19096971>.
6. Bokeria L.A. Guide to X-ray Endovascular Surgery of the Heart and Vessels / L.A. Bokeria, B.G. Alekhan. – М.: NTSSSH им. А.Н. Бакулева Russian Academy of Medical Sciences. – 2013. – Т.3.
7. Влияние генетического полиморфизма гена *CYP2C19* на выбор эффективной антиагрегантной терапии после операции стентирования коронарных артерий / З.Ф. Кудзоева, Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.К. Коасари / ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. <https://racvs>.

ru/events/archive/xviii_ezhgogdnaya_sessiya_nauchnogo_tsentra_serdechnososudistoy_khirurgii_im_an_bakuleva_ramn_s_vser/vliyaniye_geneticheskogo_polimorfizma_gena_CYP2C19_na_vybor_effektivnoy_antiagregantnoy_terapii_posle/.

The influence of genetic polyphorphism of the gene *CYP2C19* on the choice of effective antiplatelet therapy after the operation of coronary artery stenting / Z.F. Kudzoeva, L.A. Bokeria, O.L. Bokeria, A.K. Koasari // A.N. Bakulev FGBU NTSSS RAMS.

5. Влияние метаболической активности изофермента *CYP3A4* и полиморфных маркеров гена *CYP2C19* на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / К.Б. Мирзаев, Р.Е. Казаков, В.В. Смирнов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 344-354. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-344-354>.

Influence of the metabolic activity of the *CYP3A4* isoenzyme and polymorphic markers of the *CYP2C19* gene on the antiplatelet effect of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention / K.B. Mirzaev, R.E. Kazakov, V.V. Smirnov [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2015. Т. 11. № 4. С. 344-354.

6. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии / Е.А. Апарцин, Г.И. Лифшиц, А.А. Слепухина [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №2. – С. 12-19. <http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/item/geneticheskie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty-antiagregantnoy-terapii>.

7. Клиническая значимость полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (данные регистра острого коронарного синдрома г. Кемерово) / А.М. Кочергина, В.В. Кашталап, Л.А. Гордеева [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. Т.5. №4. С.33-36. <https://molmedjournal.ru/ru/molecmed-2017-04-06>.

Clinical significance of *CYP2C19* gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation (data from the register of acute coronary syndrome in Kemerovo) / A.M. Kochergina, V.V. Kashtalap, L.A. Gordeeva [et al.] // Molecular Medicine. – 2017. – Т.5, №4. – С.33-36.

8. 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. <http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/articles/item/mnogofaktornyj-algoritm-prognozirovaniya-antiagregantnogo-deystviya-klopido-grela-kak-potentsialnyj-sposob-povysheniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-antiagregantnoy-terapii>.

Kurcheva N.P. Multifactorial algorithm for predicting the antiplatelet effect of clopidogrel, as a potential way to increase the efficacy and safety of antiplatelet therapy / N.P. Kurcheva, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. – 2015. – №2. – P.29-32.

9. Лифшиц Г.И. Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование Протокол: персонализированная терапия клопидогрелом при стентировании по поводу острого коронарного синдрома с учетом генетических полиморфизмов / Г.И. Лифшиц, К.А. Апарцин // Качественная клиническая практика. – 2015. – №1. – С.78-86. <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/10>.

Lifshits G.I. Prospective multicenter observational study Protocol: personalized therapy with clopidogrel in stenting for acute coronary syndrome with genetic polymorphisms taken into account / G.I. Lifshits, K.A. Aparzin // Qualitative clinical practice. – 2015. - №1.- P.78-86.

10. Марцевич С.Ю. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, М.Л. Гинзбург // Клиницист. – 2001. – № 2. – С. 72–79. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-2-72-79>.

Martsevich S.Yu. Antiaggregant therapy in patients with a high risk of thrombotic complications: the problem of efficacy, safety and adherence / S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, M.L. Ginzburg // Clinician. – 2001. – № 2. – P.72-79.

11. Полиморфизм гена *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел / А.С. Галаявич, Д.Д. Валева, Р.Ш. Миннетдинов [и др.] // Кардиология. – 2012. – №4. – С.20-24. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Polimorfizm-gena-CYP2C19-u-bolnyh-infarktomiokarda-primenyaushih-klopido-grel.html>.

Polymorphism of the *CYP2C19* gene in patients with myocardial infarction using clopidogrel / A.S. Galyavich, D.D. Valeeva, R.Sh. Minnetdinov [et al.] // Cardiology. – 2012. № 4. P. 20-24.

12. Предикторы тромбоза стента у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся первичной процедуре на коронарной артерии / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Е.С. Киприна [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т.51, №4. – С.10-15. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Prediktory-tromboza-stenta-u-bolnyh-s-ostrym-koronarnym-sindromom-s-podemom-segmenta-ST-podvergshihsy-pervichnoi-procedure-na-koronarnoi-arterii.html>.

Predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation undergoing a primary procedure on the coronary artery / S.A. Burns, E.A. Schmidt, E.S. Kiprina [et al.] // Cardiology. – 2011. – №51. – №4. – P.10-15.

13. Солодун М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов / М.В. Солодун // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 3 (131). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-111-116>.

Solodun M.V. Pharmacotherapy with myocardial infarction: the contribution of genetic factors / M.V. Solodun // Russian Cardiology Journal. – 2016. – № 3 (131).

14. Чернов А.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела / А.А. Чернов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №2. – С.19-23. <http://pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/item/42>.

Chernov A.A. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel / A.A. Chernov, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. – 2015. – №2. – P.19-23.

15. *CYP2C19* Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis / M.V. Holmes, P. Perel, T. Shan, D. Aroon, P. Juan. // JAMA. 2011; 306(24):2704-2714. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1880>.

16. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J.Collet, J.Hulot, A. Pena A. et al. Lancet 2009. 373(9660):309-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0.

17. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel / Mega J., Close S., Wiviott S. [et al.] // N Engl J Med 2009.360(4):354-62. DOI: 10.1056/NEJMoa0809171.

18. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / D. Aradi, R.F. Storey, A. Komócsi, D. Trenk, D. Gulba, R.G. Kisset et al. // Eur Heart J 2014, 35(4): 209-15. DOI:10.1093/eurheartj/eh375.

19. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstraeyt, M. Mary-Krause et al. N Engl J Med 2009.360(4):363-75. DOI:10.1056/NEJMoa0808227.

20. Guidelines on myocardial revascularization / W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin et al. // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. № 20. P. 2501–2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.

21. Reduced-function *CYP2C19* genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J.L. Mega, T. Simon, J.P. Collet, J.L. Anderson, E.M. Antman, K. Bliden et al. // JAMA 2010, 304(16): 1821-30. DOI: 10.1001/jama.2010.1543.

22. Relationship of *CYP2C19*2* and *CYP2C19*3* gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention / Y. Liu, N. Liu, W. Li, et al. // Pharmacology. 2013; 91 (3-4): 165-72. DOI: 10.1159/000346736.

23. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes // N Engl J Med 2010, 363(10): 930-42. DOI: 10.1056/NEJMoa0909475.

24. The Pharmacogenomics of Anti-Platelet Intervention (PAPI) Study: Variation in Platelet Response to Clopidogrel and Aspirin / L.M. Bozzi, B.D. Mitchell, J.P. Lewis, et al. // Current vascular pharmacology. 2016; 14(1):116-124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842002/>.

25. 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;305(11):1097–1105. doi:10.1001/jama.2011.290.

26. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial / W.J.M. Dewilde, T. Oirbans, F.W.A. Verheugt, J.C. Kelder, B.J.G.L. De Smet, J.-P. Herrman et al. // Lancet 2013, 381(9872): 1107-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.