



Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома

Кочетков А. И.¹, Дё В. А.¹, Батюкина С. В.¹, Абдуллаев Ш. П.¹, Тучкова С. Н.¹,
Клепикова М. В.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}, Мирзаев К. Б.¹, Сычев Д. А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Преимущество использования клопидогрела при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов доказано во многих исследованиях, однако, риск развития клинически значимого кровотечения повышен при применении клопидогрела в составе комбинированного лечения.

Цель исследования. Изучить возможную взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 и развитием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ± фибрилляцией предсердий (ФП), получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии, после перенесённого острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. Включено 150 пациентов (медиана возраста 65 [60,75;73] лет), из них 77 человек с ИБС без ФП, принимающие клопидогрел + ацетилсалициловую кислоту; и 73 пациента с ИБС и ФП, принимающие клопидогрел + ривароксабан или апиксабан. Всем участникам проведено генотипирование полиморфных вариантов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена CYP2C19. Период наблюдения составил 16 недель ± 1 день. Информация о кровотечениях получена с помощью опросника MCMDM-1.

Результаты. За период наблюдения кровотечения возникли у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми являлись носовые кровотечения (42,3%), синяки (30,8%) и кровотечения из полости рта (26,9%). Среди пациентов с кровотечениями в сравнении с теми, у кого подобные события отсутствовали, статистически значимо чаще встречался генотип TT по полиморфному варианту rs12248560 гена CYP2C19–19,2 и 3,2% соответственно ($p = 0,008$), и аналогичный результат получен при анализе группы с ИБС, но без ФП (21,4 против 3,2% соответственно, $p = 0,039$). Среди пациентов с наличием кровотечений статистически значимо чаще встречались сверхбыстрые метаболизаторы (*17/*17) по сравнению с больными без кровотечений ($p = 0,008$).

Вывод. Носительство генотипа TT по полиморфному варианту rs12248560 (*17) гена CYP2C19 и его сверхбыстрый фенотип (*17/*17) взаимосвязаны с наличием геморрагических событий у пациентов с ОКС, получающих двойную антитромботическую терапию на основе клопидогрела.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; клопидогрел; кровотечения; полиморфные варианты генов; CYP2C19; фармакогенетика

Для цитирования: Кочетков А. И., Дё В. А., Батюкина С. В., Абдуллаев Ш. П., Тучкова С. Н., Клепикова М. В., Остроумова О. Д., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):55–67. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-55-67>. EDN: ZNASRA.

Поступила: 13.07.2024. В доработанном виде: 15.08.2024. Принята к печати: 25.09.2024. Опубликована: 30.09.2024

Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary syndrome

Alexey I. Kochetkov¹, Valeria A. De¹, Svetlana V. Batyukina¹, Sherzod P. Abdullayev¹,
Svetlana N. Tuchkova¹, M. V. Klepikova¹, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The advantages of using clopidogrel for the treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases have been demonstrated in many studies. However, the risk of clinically significant bleeding is increased when clopidogrel is used in combination with other drugs.

Objective. To investigate the possible relationship between the carriage of CYP2C19 loss-of-function and gain-of-function alleles and bleeding events in patients with coronary heart disease (CHD) ± atrial fibrillation (AF) receiving dual antithrombotic therapy with clopidogrel after acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. A total of 150 patients (median age 65 [60,75;73] years) were studied, including 77 patients with CHD without AF taking clopidogrel + acetylsalicylic acid; and 73 patients with CHD and AF taking clopidogrel + rivaroxaban or apixaban. DNA samples obtained from all patients were genotyped for CYP2C19 rs4244285, rs4986893, and rs12248560. The follow-up period was 16 weeks ± 1 days. Information about bleeding events was obtained using the MCMDM-1 questionnaire.

Results. Bleeding occurred in 26 (17.3%) patients. The most common bleeding events were nosebleeds (42.3%), bruises (30.8%), and oral bleeding (26.9%). Among patients with bleeding events compared with those who did not, carriers of the rs12248560 (CYP2C19*17) TT genotype were significantly more common — 19.2% and 3.2%, respectively ($p = 0.008$). A similar result was obtained in the CHD group without AF (21.4% vs. 3.2%, respectively, $p = 0.039$). Among patients in the presence of bleeding, ultrarapid metabolizers (*17/*17) were administered significantly more frequently than those without bleeding ($p=0.008$).

Conclusion. Carriage of the rs12248560 (*17) TT genotype and ultrarapid metabolizers (*17/*17) phenotype were associated with hemorrhagic events in patients with ACS receiving dual antithrombotic therapy with clopidogrel.

Keywords: acute coronary syndrome; atrial fibrillation; clopidogrel; bleeding; gene polymorphism; CYP2C19; pharmacogenetics

For citation: Kochetkov AI, De VA, Batyukina SV, Abdullaev ShP, Tuchkova SN, Klepikova MV, Ostroumova OD, Mirzaev KB, Sychev DA. Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-55-67>. EDN: ZNASRA.

Received: 13.07.2024. **Revision received:** 15.08.2024. **Accepted:** 25.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Введение / Introduction

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) примерно в 7–15% случаев, имеется сопутствующая фибрилляция предсердий (ФП), что в свою очередь требует назначения комбинированной антитромботической терапии, в том числе двойной в виде сочетания клопидогрела с антикоагулянтом (преимущественно прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) при неклапанном варианте аритмии) в среднем на срок до года [1–4]. Подобный алгоритм терапии помимо снижения риска ишемических событий сопровождается закономерным повышением риска геморрагических осложнений и диктует необходимость совершенствования подходов к данному направлению терапии. Имеются данные, что при монотерапии антиагрегантом риск жизнеугрожающего или клинически значимого кровотечения составляет 1,21–2%, тогда как при комбинированной антитромботической терапии «антиагрегант + антикоагулянт» достигает уже 3,6% [5, 6].

С точки зрения возможностей индивидуального подхода к минимизации рисков геморрагических событий у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию, перспективным подходом является учёт генетически детерминиро-

ванных особенностей метаболизма антитромботических препаратов, что составляет суть фармакогенетического подхода к персонификации алгоритмов ведения пациентов [4]. В частности, в аспекте снижения риска кровотечений, ассоциированных с применением клопидогрела, важной мишенью служит система цитохрома P450 и в особенности изофермент 2C19, принимающий центральное участие в активации и метаболизме препарата [4, 7]. Так, известно, что носительство полиморфного варианта CYP2C19*17 (быстрые метаболизаторы) может ассоциироваться с повышенным риском кровотечений, в то время как полиморфные варианты CYP2C19*2 и *3 (медленные метаболизаторы), наоборот, ассоциируются с повышенным риском ишемических событий, и их роль в развитии кровотечений изучена мало [8, 9]. На сегодняшний день также недостаточно изучена взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 и развитием геморрагических событий у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию в виде сочетания клопидогрела и ПОАК у пациентов, перенёвших ОКС, и имеющих ФП. Исходя из вышеизложенного, нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена

CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560) и развитием кровотечений у пациентов, перенёвших ОКС и получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 11 от 13.09.2022 г.).

Дизайн исследования: открытое, проспективное, в параллельных группах.

Критерии включения: пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ИБС, перенёвшие ОКС не менее 3 месяцев назад и принимающие клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии.

Критерии не включения: возраст < 18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжёлой степени, ОКС < 3 месяцев назад, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕП < 15 мл/мин/1,73 м², клинически значимое активное кровотечение на момент включения; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев; постоянный приём других ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (кроме клопидогрела); обильное кровотечение любой локализации; состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев; внутричерепное кровотечение в анамнезе; пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; анемия (гемоглобин < 100 г/л) или тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии; пациенты с известными артерио-венозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга согласно анамнезу; пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза; пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз; пациенты с онкологическими заболеваниями; пациенты с выраженной печёночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд — Пью), холестатической желтухой или почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин); пациенты с тяжёлыми психическими расстройствами.

В исследование было включено 150 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группу составили 77 пациентов с ИБС, без сопутствующей ФП, получающие комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (АСК), 2 группу — 73 пациента с сочетанием ИБС и ФП, которым были назначены клопидогрел + ривароксабан или апиксабан. Этническая принадлежность была установлена с помощью метода самоидентификации. Все участники исследования являлись европеоидами. При сравнении клинических параметров было выявлено, что медиана возраста у пациентов в группе ИБС+ФП была статистически значимо больше, чем у пациентов в группе ИБС (70 [61,5;74,0] лет и 63 [57; 71] лет, соответственно, $p = 0,002$) (табл. 1). В группе пациентов с ФП чаще встречались пароксизмальная (69,9%) форма. При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний обнаружено, что среди пациентов с наличием ИБС и ФП чаще встречались хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК) ($p = 0,016$) и хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии ($p = 0,002$). Соответственно, пациенты 2 группы имели более высокий уровень креатинина в крови (98,4 [87,2;116,5] мкмоль/л, $p = 0,019$) и более низкую СКФ (64,0 [50,1;76,7] мл/мин/1,73 м², $p = 0,003$) по сравнению с пациентами 1 группы (91 [80;103] мкмоль/л, 73,5 [61,3;84,6] мл/мин/1,73 м²). В группе ИБС без ФП было статистически значимо больше пациентов со стенокардией напряжения 1–3 ФК ($p = 0,002$) и атеросклерозом периферических артерий с клиническими проявлениями ($p = 0,049$).

При сравнении структуры лекарственных назначений выявлено, что пациенты с сопутствующей ФП статистически значимо чаще принимали амиодарон (16,2 против 2,6%, $p = 0,004$), диуретики, как петлевые (36,99 против 10,4%, $p = 0,001$), так и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (48,7 против 26,0%, $p = 0,004$) и нестероидные противовоспалительные препараты (8,1 против 1,3%, $p = 0,047$). В группе ИБС без ФП чаще были назначены β -адреноблокаторы (85,7 против 74,0%, $p = 0,048$). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) принимали 52,7% участника исследования, из них в группе ИБС без сопутствующей ФП — 52,0% пациентов, а в группе ИБС и ФП — 53,4% (различия между группами статистически незначимы). В обеих группах большинство пациентов принимали омепразол (29,9% — в 1 группе, 28,8% — во 2 группе). Пантопризол принимали 18,7% пациентов (20,8% — в 1 группе, 16,4% — во 2 группе), а реже всего были назначены эзомепразол и рабепразол (0,7% для обоих препаратов среди всех пациентов, включённых в исследование).

Сравнительная характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Comparative characteristics of the patients included in the study

| Группа Параметр | Всего n = 150 | Группа 1 ИБС без ФП n = 77 | Группа 2 ИБС+ФП n = 73 | P1-2 |
|---|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Возраст, годы, Ме [Q1; Q3] | 65 [60,75;73] | 63 [57; 71] | 70 [61,5;74,0] | 0,002* |
| Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%) | 30 (20%) / 120 (80%) | 15 (19,5%) / 62 (80,5%) | 15 (20,6%)/ 58 (79,5%) | 0,75 |
| Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1; Q3] | 30 [22; 34,5] | 29 [22; 35] | 30 [20,8; 34] | 0,90 |
| Постоянная форма ФП, абс. (%) | 18 (12%) | — | 18 (24,7%) | — |
| Пароксизмальная форма ФП, абс. (%) | 51 (34,0%) | — | 51 (69,9%) | — |
| Персистирующая форма ФП, абс. (%) | 4 (2,7%) | — | 4 (5,5%) | — |
| Итоговый балл по CHA (2) DS (2) — VASc, баллы, Ме [Q1; Q3] | 4 [3;5] | — | 4 [3;5] | — |
| Пациенты с высоким риском ТЭО (CHA (2) DS (2) — VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин), абс. (%) | 73 (48,7%) | — | 73 (100%) | — |
| Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3] | 2 [2;3] | — | 2 [2;3] | — |
| Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%) | 27 (18,0%) | — | 27 (37,0%) | — |
| Сопутствующие заболевания | | | | |
| АГ | 146 (97,3%) | 74 (96,1%) | 72 (98,6%) | 0,64 |
| ИБС: стенокардия 1–3 ФК | 61 (40,7%) | 41 (53,3%) | 20 (27,4%) | 0,002* |
| Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями | 45 (30%) | 29 (37,7%) | 16 (21,9%) | 0,049* |
| ХСН I–IV ФК по NYHA | 116 (77,3%) | 58 (75,3%) | 58 (79,5%) | 0,57 |
| I ФК | 13 (8,6%) | 10 (13,0%) | 3 (4,1%) | 0,08 |
| II ФК | 71 (47,3%) | 38 (49,4%) | 33 (44,6%) | 0,63 |
| III ФК | 32 (21,3%) | 10 (13,0%) | 22 (30,1%) | 0,016* |
| IV ФК | 4 (2,7%) | 2 (2,6%) | 2 (2,7%) | 0,97 |
| ХБП С1 — С4 | 73 (48,7%) | 30 (39,0%) | 39 (53,4%) | 0,10 |
| 1 стадии | 4 (2,7%) | 2 (2,6%) | 2 (2,7%) | 0,97 |
| 2 стадии | 24 (16,0%) | 15 (19,5%) | 9 (12,3%) | 0,22 |
| 3а стадии | 29 (19,3%) | 11 (14,3%) | 18 (24,7%) | 0,12 |
| 3б стадии | 12 (8,0%) | 2 (2,6%) | 10 (13,7%) | 0,002* |
| 4 стадии | 4 (2,7%) | 2 (2,6%) | 2 (2,7%) | 0,97 |
| Лабораторные показатели | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 140 [129;150] | 141 [131;148] | 137 [122;152] | 0,27 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л | 214 [178;260] | 216 [182;264] | 209 [171;256] | 0,84 |
| Креатинин, мкмоль/л | 93 [82;109] | 91 [80;103] | 98,4 [87,2;116,5] | 0,019* |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 69,6 [57,9;79,2] | 73,5 [61,3;84,6] | 64,0 [50,1;76,7] | 0,003* |

| Группа Параметр | Всего <i>n</i> = 150 | Группа 1 ИБС без ФП <i>n</i> = 77 | Группа 2 ИБС+ФП <i>n</i> = 73 | P1-2 |
|--|-------------------------|---|-------------------------------------|------|
| Анти тромботическая терапия | | | | |
| Клопидогрел 75 мг | 150 (100%) | 77 (100%) | 73 (100%) | — |
| АСК 75 мг | 14 (9,3%) | 14 (18,2%) | — | — |
| АСК 100 мг | 63 (42%) | 63 (81,8%) | — | — |
| Ривароксабан 20 мг | 9 (6%) | — | 9 (12,3%) | — |
| Ривароксабан 15 мг | 27 (18%) | — | 27 (37,0%) | — |
| Ривароксабан 10 мг | 1 (0,7%) | — | 1 (1,4%) | — |
| Апиксабан 10 мг | 22 (14,7%) | — | 22 (30,1%) | — |
| Апиксабан 5 мг | 14 (9,3%) | — | 14 (19,2%) | — |
| Необоснованное снижение дозы апиксабана | 6 (4%) | — | 6 (11,1%) | — |
| Передозировка апиксабана | 4 (2,7%) | — | 4 (7,4%) | — |
| Необоснованное снижение дозы ривароксабана | 24 (16%) | — | 24 (32,9%) | — |
| Передозировка ривароксабана | 3 (2%) | — | 3 (4,1%) | — |

Примечания: * — различия между 1 и 2 группами статистически значимы; АГ — артериальная гипертензия; АСК — ацетилсалициловая кислота; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Notes: * — differences between groups 1 and 2 are statistically significant; АГ — АН — arterial hypertension; АСК — АСА — acetylsalicylic acid; ИБС — CAD — coronary artery disease; СКФ — GFR — glomerular filtration rate; ТЭО — ТЕО — thromboembolic complications; ФК — FC — functional class; ФП — AF — atrial fibrillation; ХБП — CKD — chronic kidney disease; ХСН — CHF — chronic heart failure; NYHA — New York Association of Cardiologists.

Для проведения фармакогенетического исследования был произведён забор 4 мл крови пациентов (*n* = 150) в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранился при температуре -40 °С до момента проведения тестирования. Выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора лабораторных реагентов для выделения ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Хранили выделенную ДНК при температуре -80 °С. Определение полиморфизмов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19* проводили с помощью коммерческих наборов (ООО «ДНК-Технология», Россия; ЗАО «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Период наблюдения составил 16 недель ± 1 день. Исследование включало 5 визитов: 2 очных (первичный и заключительный визит) и 3 телефонных. Проспективная оценка наличия кровотечений была проведена на визитах 2, 3, 4 (телефонные), 5 (очный) через 4, 8, 12, 16 недель (± 1 день) после визита 1, со-

ответственно. Детальная информация о кровотечениях была получена с помощью специального опросника по кровотечениям MCMDM-1 [10].

Статистический анализ выполнялся в программном пакете IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей, качественные показатели — в виде абсолютных значений и соответствующих им частот. Значения «*p*» рассчитывались с помощью критерия χ^2 -квадрат/точного критерия Фишера для категориальных переменных и t-критерия Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни для независимых выборок для количественных переменных. Различия между группами считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты / Results

При оценке встречаемости полиморфного варианта rs4244285 гена *CYP2C19* выявлено 113 (75,3%) носителей генотипа GG, 33 (22,0%) носителей геноти-

па AG и 4 (2,7%) носителя генотипа AA. Относительно полиморфного варианта rs4986893 гена CYP2C19 среди включённых в исследование пациентов обнаружено 147 (98,0%) носителей генотипа GG и 3 (2,0%) носителя генотипа AG. При анализе встречаемости полиморфного варианта rs12248560 CYP2C19 уста-

новлено, что 89 (59,3%) пациентов являлись носителями генотипа GG, 52 (34,7%) пациента — генотипа AG и 9 (6,0%) пациентов — генотипа AA.

Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов CYP2C19 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение генотипов по полиморфизмам гена CYP2C19 у включённых в исследование пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий

Table 2

Distribution of genotypes by polymorphisms of the CYP2C19 gene in patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation included in the study

| Полиморфизм | Генотип | Количество пациентов, абс. (%) | Частота встречаемости аллелей (%) | | Равновесие Харди — Вайнберга | |
|-----------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------|----------|------------------------------|---------|
| | | | | | χ^2 | p-value |
| CYP2C19*2 rs4244285 | AA | 4 (2,7%) | A (13,7) | G (86,3) | 0,69 | 0,71 |
| | AG | 33 (22,0%) | | | | |
| | GG | 113 (75,3%) | | | | |
| CYP2C19*3 rs4986893 | AA | — | A (1) | G (99) | 0,02 | 0,99 |
| | AG | 3 (2,0%) | | | | |
| | GG | 147 (98,0%) | | | | |
| CYP2C19*17 rs12248560 | AA | 9 (6,0%) | A (23,3) | G (76,7) | 0,15 | 0,93 |
| | AG | 52 (34,7%) | | | | |
| | GG | 89 (59,3%) | | | | |

За период наблюдения (16 недель) кровотечения имели место у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми кровотечениями являлись носовые кровотечения (42,3%), синяки (30,8%) и кровотечения из полости

рта (26,9%). Структура и сравнительная характеристика кровотечений у пациентов обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий, получавших двойную анти тромботическую терапию (n = 26)

Table 3

Comparative characteristics of bleeding in patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation receiving double antithrombotic therapy (n = 26)

| Параметр | Всего n = 150 | Группа 1 ИБС без ФП n = 14 | Группа 2 ИБС+ФП n = 12 | P1-2 |
|--|---------------|----------------------------|------------------------|------|
| Синяки | 8 (5,3%) | 5 (35,7%) | 3 (25%) | 0,44 |
| Носовые кровотечения | 11 (7,3%) | 5 (35,7%) | 6 (50%) | 0,37 |
| Кровотечение из мелких ран | 4 (2,7%) | — | 4 (33,3%) | — |
| Кровотечения из дёсен после чистки зубов | 7 (4,7%) | 4 (28,6%) | 3 (25%) | 0,60 |
| Желудочно-кишечные кровотечения (геморрой) | 1 (0,7%) | — | 1 (8,3%) | — |

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Note: The differences between the subgroups are not statistically significant.

При сравнительном анализе распределения генотипов по полиморфным вариантам rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19* было выявлено, что среди пациентов с кровотечениями статистически значимо

чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем в подгруппе пациентов без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно, $p = 0,008$) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* в зависимости от наличия кровотечений среди пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антитромботическую терапию, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения ($n = 150$)

Table 4

Distribution of genotypes by polymorphisms of the *CYP2C19* gene depending on the presence of bleeding among patients with coronary heart disease who received double antithrombotic therapy, depending on the presence of bleeding during the follow-up period ($n = 150$)

| Полиморфизм | Генотип | С кровотечением (-ями) $n = 26$ | Без кровотечений $n = 124$ | P1-2 |
|-------------------------------|---------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 rs4244285 | GG | 22 (84,6%) | 91 (73,4%) | 0,34 |
| | AG | 3 (11,5%) | 30 (24,2%) | 0,25 |
| | AA | 1 (3,9%) | 3 (2,4%) | 0,54 |
| <i>CYP2C19</i> *3 rs4986893 | GG | 26 (100%) | 121 (97,6%) | 0,56 |
| | AG | 0 (0%) | 3 (2,4%) | 0,5 |
| | AA | 0 (0%) | 0 (0%) | — |
| <i>CYP2C19</i> *17 rs12248560 | CC | 12 (46,2%) | 77 (62%) | 0,2 |
| | CT | 9 (34,6%) | 43 (64,7%) | 1,00 |
| | TT | 5 (19,2%) | 4 (3,2%) | 0,008* |

Примечание: * — различия между подгруппами статистически значимы.

Note: * — differences between subgroups are statistically significant.

Таблица 5

Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* у пациентов с ишемической болезнью сердца (без фибрилляции предсердий) в зависимости от наличия кровотечений ($n = 77$)

Table 5

Distribution of genotypes by polymorphisms of the *CYP2C19* gene in patients with coronary artery disease (without atrial fibrillation) depending on the presence of bleeding ($n = 77$)

| Полиморфизм | Генотип | С кровотечением (-ями) $n = 14$ | Без кровотечений $n = 63$ | P1-2 |
|-------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------|---------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 rs4244285 | GG | 12 (85,7%) | 46 (73%) | 0,27 |
| | AG | 1 (7,1%) | 15 (23,8%) | 0,15 |
| | AA | 1 (7,1%) | 2 (3,2%) | 0,46 |
| <i>CYP2C19</i> *3 rs4986893 | GG | 14 (100%) | 62 (98,4%) | 0,82 |
| | AG | 0 (0%) | 1 (1,6%) | 0,82 |
| | AA | 0 (0%) | 0 (0%) | — |
| <i>CYP2C19</i> *17 rs12248560 | CC | 6 (42,9%) | 40 (63,5%) | 0,13 |
| | CT | 5 (35,7%) | 21 (33,3%) | 0,55 |
| | TT | 3 (21,4%) | 2 (3,2%) | 0,039* |

Примечание: * — различия между подгруппами статистически значимы.

Note: * — differences between subgroups are statistically significant.

Далее мы изучили подобные ассоциации среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (1 группа) и получили аналогичные результаты: среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (21,4 против 3,2% соответственно, $p = 0,039$).

В зависимости от типа метаболизма пациенты были разделены на следующие фенотипы: сверхбыстрый (*17/*17), быстрый (*1/*17), нормальный (*1/*1), промежуточный (*1/*2, *1/*3, *2/*17) и мед-

ленный (*2/*2, *2/*3) метаболизаторы. В результате сравнения групп с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболизаторов по сравнению с больными без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно, $p = 0,008$). Подробная информация представлена в табл. 5.

В группе ИБС без сопутствующей ФП обнаружена сходная тенденция (21,4 против 4,8% соответственно ($p = 0,07$)).

Таблица 6

Распределение пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий по скорости метаболизма в зависимости от наличия/ отсутствия кровотечений (n=150)

Table 6

Distribution of patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation by metabolic rate depending on the presence/absence of bleeding (n=150)

| Тип метаболизма | С кровотечением (-ями) n = 26 | Без кровотечений n = 124 | p |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---------------|
| Сверхбыстрые метаболизаторы (*17/*17) | 5 (19,2%) | 4 (3,2%) | 0,008* |
| Быстрые метаболизаторы (*1/*17) | 8 (30,8%) | 33 (26,6%) | 0,85 |
| Сверхбыстрые и быстрые метаболизаторы (*17/*17; *1/*17) | 13 (50%) | 37 (29,8%) | 0,08 |
| Нормальные метаболизаторы (*1/*1) | 9 (34,6%) | 52 (41,9%) | 0,64 |
| Промежуточные метаболизаторы (*1/*2, *1/*3, *2/*17) | 3 (11,5%) | 31 (25%) | 0,22 |
| Медленные метаболизаторы (*2/*2, *2/*3) | 1 (3,9%) | 4 (3,2%) | 0,62 |
| Медленные и промежуточные метаболизаторы (*2/*2, *2/*3, *1/*2, *1/*3, *2/*17) | 4 (15,4%) | 35 (28,2%) | 0,27 |

Примечание: * — различия между группами (с наличием и отсутствием кровотечений) статистически значимы.
Note: * — the differences between the groups (with and without bleeding) are statistically significant.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на растущее количество исследований, доказывающих преимущество фармакогенетического тестирования при назначении клопидогрела, необходимо учитывать, что при разных нозологиях и среди разных этнических групп влияние полиморфных вариантов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19*, а, следовательно, и назначаемое лечение может отличаться.

Согласно результатам настоящего исследования, за период наблюдения (16 недель) кровотечения имели место у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми кровотечениями являлись носовые кровотечения (в 42,3% случаев), синяки (в 30,8% случаев)

и кровотечения из полости рта (в 26,9% случаев). Среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно, $p = 0,008$). При оценке подобной ассоциации среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (1 группа) мы обнаружили аналогичную закономерность: среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (21,4% против 3,2% соответственно, $p = 0,039$).

Данные научной литературы о более высоком риске развития кровотечений у носителей аллеля *T* / генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, получающих терапию клопидогрелем, противоречивы.

Полученные нами результаты аналогичны проведённым ранее исследованиям, в которых принимали участие пациенты с ОКС [11–13]. Так, например, *Sibbing D et al.* [11] наблюдали пациентов со стабильной / нестабильной стенокардией, ОКС с подъёмом / без подъёма сегмента ST, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, госпитализированных в кардиологический центр Мюнхена, Германия ($n = 1524$, средний возраст $67,5 \pm 10,7$ лет). Нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг, а после проведённого оперативного лечения пациенты принимали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) (клопидогрел 75 мг/сут + АСК по 100 мг 2 раза в сутки). Оценивали влияние носительства *CYP2C19*17* на индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов, тромбоз стента, а также на риск кровотечений по шкале TIMI (большие и незначительные кровотечения). Период наблюдения в этом исследовании составил 30 дней. С помощью множественной логистической регрессии было обнаружено, что носительство аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* является независимым предиктором развития кровотечений в течение 30 дней после проведения ЧКВ (отношение рисков (ОтнР) 1,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,86 для гетерозиготных носителей аллеля *T* *CYP2C19*17*; ОтнР 3,41; 95% ДИ 1,42–8,17 для гомозиготных носителей (генотип *TT*) — в обоих случаях по сравнению с отсутствием носительства аллеля *T*; $p = 0,006$). После поправки на факт приёма ИПП, функцию почек (показатели креатинина) и временной интервал между приёмом нагрузочной дозы клопидогрела и интервенционным вмешательством различия по прежнему были статистически значимыми: носительство аллеля *T* статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском кровотечений (ОтнР 1,80; 95% ДИ 1,03–3,14); при этом самый высокий риск наблюдался у гомозигот (χ^2 -тест, $p = 0,01$, при сравнении носителей **1/*1* и **17/*17* — ОтнР 3,27; 95% ДИ 1,33–8,10).

Частота малых кровотечений у носителей **1/*1* составила 2,0%, у носителей **1/*17*–2,9% и у носителей **17/*17*–6,6% (ОтнР для объединённой группы «**1/*17* + **17/*17*» по сравнению с **1/*1* = 1,72; 95% ДИ 0,92–3,22; ОтнР для **1/*1* против **17/*17* = 3,46; 95% ДИ 1,30–9,27; значение p для общего тренда = 0,025). В случае анализа только больших кровоте-

ний по шкале TIMI частота их встречаемости в зависимости от генотипа по полиморфному варианту *CYP2C19*17* была следующей: 0,6% — у пациентов с генотипом **1/*1*; 1,1% — у пациентов с генотипом **1/*17* и 1,3% у пациентов с генотипом **17/*17* (χ^2 тест на тенденцию, $p = 0,22$; **1/*17* и **17/*17* по сравнению с **1/*1*: ОтнР 2,04; 95% ДИ 0,68–6,12; **1/*1* против **17/*17*: ОтнР 2,39; 95% ДИ 0,95–2,10).

В исследовании *Campo G et al.* [12] пациенты после перенесённого ОКС ($n = 300$) принимали клопидогрел 75 мг (нагрузочная 600 мг) + АСК 100 мг (нагрузочная 300 мг) в сутки. В течение 1 года оценивали как большие, так и малые, клинически незначимые кровотечения по шкале TIMI и любые кровотечения по BleedScore. Кровотечения возникли у 6,3% пациентов, чаще всего (5%) возникали малые, клинически незначимые кровотечения по шкале TIMI. По шкале BleedScore произошло 5 угрожающих, 21 внутреннее и 30 малых (спонтанные внутрикожные кровоизлияния, кровотечения от небольших порезов, петехии, синяки) кровотечений. По данным многофакторного регрессионного анализа, носительство аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* было статистически значимо ассоциировано с развитием кровотечений (ОтнР 2,3, 95% ДИ 1,03–5,3, $p = 0,03$).

При анализе результатов рандомизированного контролируемого исследования (the Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO) [13] (пациенты после перенесённого ОКС ($n = 4886$), принимали клопидогрел 75 мг или тикагрелор 180 мг в сутки, период наблюдения 1 год, оценивали только большие кровотечения) обнаружено, что у носителей аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19*17*, принимавших клопидогрел, частота кровотечений (11,9%) была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых данный аллель отсутствовал (9,5%; $p = 0,022$).

Однако литературные данные по данному вопросу неоднозначны [11, 14]: результаты некоторых других работ были отличными от полученных нами данных [14] и от результатов, цитируемых выше исследований [11–13]. Так, например, в субанализе 2 исследований ($n = 5059$) [14] были рассмотрены пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (исследование the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, CURE) и пациенты с ФП, принимавшие клопидогрел 75 мг в сутки /плацебо + АСК 75–100 мг в сутки, в связи с отсутствием возможности применения варфарина (исследование The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE A). В обоих исследованиях оценивали большие кровотечения. Период наблю-

дения в исследовании CURE составил 3–12 месяцев (в среднем 9 месяцев), а в исследовании ACTIVE A медиана наблюдения составила 3,6 лет. В исследовании CURE частота больших кровотечений при приёме клопидогрела по сравнению с приёмом плацебо статистически значимо не различалась как в подгруппе пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование — 4,0 против 3,0% (ОтнР 1,33; 95% ДИ 0,99–1,79); так и в общей популяции всех пациентов — соответственно, 3,7 против 2,7% (ОтнР 1,38; 95% ДИ 1,13–1,67). У носителей аллеля Т по полиморфному варианту CYP2C19*17 кровотечения возникли у 41 пациента, принимавших клопидогрел, и 32 человек в группе плацебо; а у пациентов с отсутствием носительства аллеля Т — у 61 пациента на фоне приёма клопидогрела и у 43 пациентов при приёме плацебо ($p = 0,86$ по log-rank test). Вероятно, эти различия в полученных результатах обусловлены тем, что в CURE и ACTIVE A [14] оценивали развитие только больших кровотечений, а в нашем исследовании и в ряде других исследований анализировали все кровотечения, возникающие у включённых пациентов [11, 12].

В ретроспективное когортное исследование Patel PD et al. [15] были включены пациенты с бессимптомным стенозом сонной артерии, т. е. без перенесённого инсульта ($n = 1110$), принимающие ДАТТ (преимущественно клопидогрел + АСК). Большинство участников этнически представляли европеоидов (91,9%). По результатам фармакогенетического исследования пациентов разделили на следующие группы: носители одного или двух аллелей потери функции (*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8); носители полиморфного варианта гена CYP2C19, ведущего к усилению функции изофермента были определены как носители *1/*17 или *17/*17, а носители *1/*1 представляли дикий тип. Медиана периода наблюдения составила 2,8 [0,8–5,3] года, исследователи оценивали внутричерепные кровоизлияния, которые возникли у 1,4% пациентов. При однофакторном регрессионном анализе не выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения внутричерепных кровоизлияний между носителями аллеля Т по полиморфному варианту CYP2C19*17, носителями дикого типа и носителями одного или двух аллелей потери функции (*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8) ($\chi^2 = 1,07$, $p = 0,785$, $df = 3$). Также при однофакторном регрессионном анализе не выявлено взаимосвязи между развитием внутричерепных кровоизлияний и носительством аллеля Т (ОтнР 1,6, 95% ДИ 0,6–4,2, $p = 0,386$). Различия в полученных данных между нашим исследованием и исследованием Patel PD et al. [15] так же, как и в предыдущем случае были обусловлены тем, что

мы анализировали частоту любых кровотечений, а Patel PD et al. [15] — только внутричерепных.

В проведённом нами исследовании было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдений было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболизаторов по сравнению с пациентами без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно, $p = 0,008$). Сходные результаты были получены Harmsze AM et al. [16], Saiz-Rodríguez M et al. [17] и Galeazzi R et al. [18]. Так, например, Harmsze AM et al. [16] наблюдали пациентов после проведения ЧКВ со стентированием, все они принимали ДАТТ (клопидогрел 75 мг + АСК 80–100 мг). Помимо агрегационной способности тромбоцитов авторы оценивали факт развития больших кровотечений по шкале TIMI через 30 дней и 12 месяцев после интервенционного вмешательства и обнаружили, что у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов (*1/*17, *17/*17) риск развития кровотечений был статистически значимо выше более чем в 2,5 раза по сравнению с нормальными метаболизаторами (*1/*1): ОтнР 2,6, 95% ДИ 1,0–6,4, $p = 0,046$. Результаты оставались статистически значимыми и после поправки на спутывающие переменные (скорректированное ОтнР: 2,7, 95% ДИ 1,1–7,0, $p = 0,039$), а также после включения данных об агрегационной способности тромбоцитов в качестве потенциального спутывающего фактора (скорректированное ОтнР: 2,8, 95% ДИ 1,1–7,7, $p = 0,038$, для анализа Verify Now P2Y12: скорректированное ОтнР: 2,4, 95% ДИ 1,0–6,3, $p = 0,046$). У нормальных метаболизаторов и у промежуточных / медленных метаболизаторов (*1/*2, *2/*17, *2/*2) риск развития больших кровотечений был сопоставим (ОтнР 1,3, 95% ДИ 0,45–4,0, $p = 0,60$). В работах Saiz-Rodríguez M et al. [17] и Galeazzi R et al. [18] частота геморрагических событий была статистически значимо выше в группе сверхбыстрых метаболизаторов (по сравнению с таковой у нормальных / промежуточных / медленных метаболизаторов, $p = 0,041$ в исследовании Saiz-Rodríguez M et al. [17]; по сравнению с таковой у медленных / нормальных метаболизаторов — ОтнР 1,31; 95% ДИ 1,033–1,67; $\chi^2 = 5,676$; $p = 0,048$ в исследовании Galeazzi R et al. [18]).

Однако данные научной литературы, посвящённые этому вопросу, противоречивы [14–18]. Так, например, в субанализе популяционного исследования Lee SH et al. [19] оценили возможную взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 (*2, *3, *17) и показателями эффективности и безопасности приёма клопидогрела у пациентов, перенёвших ЧКВ с установкой стента с лекарственным

покрытием. Во вторичную конечную точку входила оценка больших кровотечений (тип 3–5) по шкале BARC. В течение 5-летнего периода наблюдения кровотечения возникли у 4,8% быстрых (*1/*17) / нормальных (*1/*1) метаболитов и у 5,3% промежуточных (*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17) / медленных (*2/*2, *2/*3, *3/*3) метаболитов (log-rank $p = 0,939$). Вероятнее всего, различия в полученных результатах обусловлены разным дизайном исследований и особенностями выборки пациентов. В исследованиях с результатами, отличными от нашего исследования, авторы оценивали исключительно большие кровотечения, в т. ч. клинически значимые, требующие госпитализации, внутрисердечные кровоизлияния [14, 20] либо вид кровотечений не указан вовсе [21]. В то время как в нашем исследовании мы оценивали факт развития любых кровотечений. Кроме того, в исследовании Lee SH et al. [19] были включены только пациенты азиатской расы (в нашем исследовании все пациенты были европеоидной расы), а как известно, носительство полиморфных вариантов *CYP2C19**17 не так распространено в азиатской популяции и, следовательно, мало сопоставимо с европеоидами [22]. К тому же имеются данные научной литературы, демонстрирую-

щие отсутствие связи между носительством полиморфных вариантов *CYP2C19**17 и развитием кровотечений именно среди лиц азиатской расы [23].

Заключение / Conclusion

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что носительство генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 (*17) гена *CYP2C19* взаимосвязано с наличием геморрагических событий у пациентов с ОКС, получающих двойную антитромботическую терапию на основе клопидогрела. Аналогично сверхбыстрый фенотип (*17/*17) по *CYP2C19* ассоциирован с повышенной частотой кровотечений у пациентов, перенёсших ОКС и находящихся на двойной антитромботической терапии, включающей клопидогрел.

Полученные нами данные иллюстрируют важность продолжения изучения возможностей фармакогенетики в повышение безопасности антитромботической терапии у полиморбидных пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и могут позволить в полной мере реализовывать персонализированный подход в фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы под повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054–3).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочетков Алексей Иванович — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
РИНЦ SPIN-код: 9212-6010

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation. The subject of the state task "Development of a pharmacogenetic test system to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for patients with cardiological and psychiatric profiles" (ЕГИСУ НИОКТР No. 124021200054–3).

ABOUT THE AUTHORS

Alexey I. Kochetkov — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
RSCI SPIN code: 9212-6010

Дё Валерия Анатольевна — аспирант 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>
РИНЦ SPIN-код: 1817-6115

Батюкина Светлана Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
РИНЦ SPIN-код: 8409-9521

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., с. н. с., зав. отделом предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
РИНЦ SPIN-код: 1727-2158

Тучкова Светлана Николаевна — м. н. с. научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>
РИНЦ SPIN-код: 6807-3210

Клепикова Мария Викторовна — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>
РИНЦ SPIN-код: 1718-1030

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
РИНЦ SPIN-код: 3910-6585

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

Valeria A. De — 2nd year PhD student of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>
RSCI SPIN code: 1817-6115

Svetlana V. Batyukina — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>
RSCI SPIN code: 8409-9521

Sherzod P. Abdullayev — PhD, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
RSCI SPIN code: 1727-2158

Svetlana N. Tuchkova — Junior Researcher, the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>
RSCI SPIN code: 6807-3210

Maria V. Klepikova — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>
RSCI SPIN code: 1718-1030

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
RSCI SPIN code: 3910-6585

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
RSCI SPIN code: 8308-7599

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Academician RAS, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI SPIN code: 4525-7556

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» 2023 г. Минздрав России. [Clinical Guidelines «Atrial fibrillation and flutter in adults» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» 2023 г. [Clinical Guidelines «Acute coronary syndrome without ST elevation» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» 2023 г. [Clinical Guidelines «Acute coronary syndrome ST elevation» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
4. Baturina O, Chashkina M, Andreev D, et al. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy. *J Pers Med.* 2023 Sep 12;13(9):1371. doi: 10.3390/jpm13091371.
5. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
6. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(24):2428-2437. doi: 10.1001/jama.2019.8146. Erratum in: *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1316. doi: 10.1001/jama.2019.14331.
7. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317-23. doi: 10.1038/clpt.2013.105.
8. Cargnin S, Ferrari F, Terrazzino S. Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023. doi: 10.1007/s10557-023-07534-0.
9. Lopez J, Mark J, Duarte GJ, et al. Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review. *Open Heart.* 2023;10(2):e002436. doi: 10.1136/openhrt-2023-002436.
10. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):766-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x.
11. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
12. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(25):2474-83. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.047.
13. Wallentin L, James S, Storey RF, et al; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010;376(9749):1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
14. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1704-14. doi: 10.1056/NEJMoa1008410.
15. Patel PD, Niu X, Shannon CN, et al. CYP2C19 Loss-of-Function Associated with First-Time Ischemic Stroke in Non-surgical Asymptomatic Carotid Artery Stenosis During Clopidogrel Therapy. *Transl Stroke Res.* 2022;13(1):46-55. doi: 10.1007/s12975-021-00896-3.
16. 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(3):169-75. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3.
17. Saiz-Rodríguez M, Romero-Palacián D, Villalobos-Vilda C, et al. Influence of CYP2C19 Phenotype on the Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing a Percutaneous Neurointervention Procedure. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):661-671. doi: 10.1002/cpt.1067.
18. Galeazzi R, Olivieri F, Spazzafumo L, et al. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Drugs Aging.* 2018;35(7):649-656. doi: 10.1007/s40266-018-0555-1.
19. Lee SH, Jeong YH, Hong D, et al; PTRG-DES Registry Investigators. Clinical Impact of CYP2C19 Genotype on Clopidogrel-Based Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(7):829-843. doi: 10.1016/j.jcin.2023.01.363.
20. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, et al; IGNITE Network Pharmacogenetics Working Group. Impact of the CYP2C19*17 Allele on Outcomes in Patients Receiving Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3):705-715. doi: 10.1002/cpt.2039.
21. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(4):423-431. doi: 10.1007/s00228-017-2393-1.
22. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):363-75. doi: 10.1056/NEJMoa0808227.
23. Park MW, Her SH, Kim HS, et al. Impact of the CYP2C19*17 polymorphism on the clinical outcome of clopidogrel therapy in Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Oct;23(10):558-62. doi: 10.1097/FPC.0b013e328364eb92.