

УДК615, 03: 616, 12-008

Н.К. КУЛЬМЫРЗАЕВА, Г.А. СМАГУЛОВА, Н.А. СЕЙТМАГАНБЕТОВА, Г.В. ВЕКЛЕНКО

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова,
г. Актобе, Казахстан

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОТВЕТА НА КЛОПИДОГРЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (литературный обзор)



Кульмырзаева Н.К.

В представленном обзоре приведены литературные данные по состоянию проблемы изученности генетического полиморфизма ответа гена CYP2C19 на клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Клопидогрел является наиболее часто назначаемым в Казахстане антиагрегантным препаратом, однако генетические особенности метаболизма клопидогрела у лиц казахской национальности при остром коронарном синдроме ОКС /ЧКВ остаются малоизученной проблемой.

Основная масса публикаций была проиндексирована в базах данных PubMed, Medline, e-Library, GoogleScholar. Глубина поиска составила 22 года.

Ключевые слова: клопидогрел, CYP2C19, острый коронарный синдром, полиморфизм генов, казахская национальность.

Острый коронарный синдром (ОКС) является наиболее частой причиной госпитализаций и летальных исходов больных ишемической болезнью сердца. По данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики РК (www.stat.gov.kz) в последние годы сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Казахстане являются причиной почти 1/3 всех смертей [1]. Основная доля случаев приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и особенно – ее острые формы.

Для улучшения исхода ССЗ необходимы быстрая диагностика, ранняя стратификация риска, проведение раннего инвазивного вмешательства. В последние годы рациональное назначение оральных дезагрегантов и, прежде всего клопидогрела, является одним из ведущих направлений в фармакотерапии (ИБС), профилактике развития инфаркта миокарда (ИМ) и улучшении прогноза больных [9].

Цель исследования. Обзор литературы по состоянию проблемы изученности генетического полиморфизма гена CYP2C19 ответа на клопидогрел у пациентов с ОКС и ЧКВ.

Для достижения поставленной цели были выполнены систематический поиск и последующий анализ данных публикаций и онлайн ресурсов. Все обзоры были индексированы в базах данных PubMed, Medline, e-Library, GoogleScholar.

Ключевые пункты формирования запросов поиска по обзору литературы были представлены следующими определениями: «клопидогрел», «CYP2C19», «острый коронарный синдром», «полиморфизм генов».

Клопидогрел является пролекарством тиенопиридина, требующим биотрансформации в печени для образования активного метаболита. Клопидогрел избирательно и необратимо ингибирует пуринергический рецептор P2RY12 и, таким образом, приводит к потере способности к агрегации тромбоцитов в течение всей их жизни (~ 7-10 дней).

Только 15% пролекарства преобразуется в активное вещество; остальные 85% гидролизуются эстеразами до неактивных форм. Преобразование клопидогрела до его активного метаболита требует двух последовательных процессов окисления с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (CYP450), например, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 / 5 [48], преимущественно ферментом CYP2C19.

Ген CYP2C19 цитохрома P450 относится к семейству 2, подсемейству C, полипептид 19 и расположен в кластере генов цитохрома P450 (CYP2C18-центромеры-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8-теломер) на хромосоме 10q23.33. Фермент CYP2C19 участвует в метаболизме большого количества клинически значимых препаратов, таких как антидепрессанты [3], бензодиазепины [73], мефенитоин [13], ингибиторы протонной помпы (ИПП) [33], а также пролекарства клопидогрел с антиагрегантной активностью [21]. Как и другие гены системы CYP450, фермент CYP2C19 имеет генетические вариации и, как следствие, различную печеночную экспрессию, что способствует межиндивидуальной фенотипической вариабельности метаболизма лекарств, в котором участвует CYP2C19. Фенотип CYP2C19 «с медленным метаболизмом» первоначально был обнаружен в исследованиях по нарушению метаболизма мефенитоина,

Контакты: Кульмырзаева Назгуль Косбергеновна, студент PhD докторантуры 3 года Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе. Тел. +7 702 5491939, e-mail: Naazgul@mail.ru

Contacts: Nazgul Kosbergenova Kulmurzaeva, PhD student. West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe c., Kazakhstan. Ph. +7 702 549 19 39, e-mail: Naazgul@mail.ru

чаще всего ответственным за молекулярные дефекты был аллель с отсутствием функций CYP2C19 * 2 [13].

С этого времени было доказано, что генотип CYP2C19 влияет на метаболизм многих лекарств, и в настоящее время внедрены клинические методы генетического тестирования CYP2C19 [48, 51].

CYP2C19 находится преимущественно в печени и, в меньшей степени, в тонком кишечнике [30]. Физиологическая экспрессия в значительной степени опосредована печеночными нуклеарными факторами 4 α (HNF4 α , HNF4A) и 3 γ (HNF3 γ , FOXA3) [4, 31, 65] а активация транскрипции опосредована препарат-связанными инуклеарными рецепторами (CAR) NR1I3, при (NR1I2), и GR α (NR3C1) [8, 18], которые регулируются эндогенными гормонами и лекарствами, такими как рифампицин [47, 72].

Кроме рифампицина, CYP2C19 у человека может быть индуцирована ритонавиром, нелфинавиром, гиперфоринном, зверобоем, дексаметазоном и артемизинином [10]. Исследования экспрессии генов *in vitro* показали, что транскрипционный фактор GATA-4 может также активировать транскрипционную активность CYP2C19. Кроме того, сниженная активность CYP2C19 у женщин, принимающих стероидные оральные контрацептивы, является результатом транскрипционной Down-регуляции экспрессии CYP2C19, путем связывания рецептора α лиганд-активируемым эстрогеном [39].

Некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин) [27, 71] и ИПП (омепразол, лансопризол) [32, 64] имеют тормозящее действие на CYP2C19, что может привести к лекарственным взаимодействиям с одновременным назначением препаратов, которые метаболизируются с участием CYP2C19.

Например, более ранние исследования показали, что омепразол (наиболее назначаемый ИПП) уменьшает фармакодинамический антиагрегантный эффект клопидогрела и, соответственно, повышает сердечно-сосудистые риски [17, 24]. Однако, в настоящее время неясно, как влияют выявленные *Ex vivo* изменения агрегации тромбоцитов, полученные в результате одновременного применения омепразола и клопидогрела, на клинически значимую разницу исходов [2].

Ген CYP2C19 имеет девять экзонов и является высокополиморфным, с более чем 25 вариантами аллелей (они отмечаются звездочками *), зарегистрированными в настоящее время в Комитете по Номенклатуре аллелей цитохрома P450 <http://www.cypalleles.ki.se/CYP2C19.htm>. Кроме того, информация по детальному картированию аллелей CYP2C19 и перечень ассоциированных лекарств и болезней представлены на сайте <http://www.pharmgkb.org/search/annotatedGene/CYP2C19/variant.jsp>.

Дикий тип аллеля CYP2C19*1 ассоциируется с функциональным (физиологическим) метаболизмом, опосредованным ферментом CYP2C19.

Наиболее распространенным аллелем со сниженной функцией является CYP2C19*2, частота встречаемости данного аллеля составляет около 12% у кавказцев, 12% у афро-американцев и 29-35% у азиатов. Также были выявлены аллели со сниженной или отсутствующей ферментативной активностью (например, *3-*8). Частота аллеля

CYP2C19*3 в большинстве популяций ниже 1%. Однако, этот аллель наиболее распространен у азиатов (2-9%) [21]. Менее часто встречаемыми аллелями CYP2C19, связанными с отсутствием или пониженной активности фермента, являются CYP2C19*4 (rs28399504), *5 (rs56337013), *6 (rs72552267), *7 (rs72558186) и *8. Частота встречаемости этих вариантов, как правило, меньше чем 1% [14, 21].

На основании способности субстратов CYP2C19 к метаболизму люди могут быть классифицированы на сверхбыстрых метаболизаторов (UM), быстрых метаболизаторов (EM), умеренных метаболизаторов (IM) и медленных метаболизаторов (PM). Быстрые метаболизаторы являются гомозиготными по аллели CYP2C19*1, которая связана с функциональным (физиологическим) метаболизмом, опосредованным CYP2C19. Генотип умеренных метаболизаторов (IM) состоит из одного аллеля дикого типа и одного варианта аллеля, кодирующего уменьшение или отсутствие функции фермента (например, *1 / *2, *1 / *3), что приводит к снижению активности CYP2C19³⁰. Люди – медленные метаболизаторы (PM), имеют два аллеля с потерей функции (например, *2 / *2, *2/3 *, *3 / *3), в результате чего заметно снижается или вообще отсутствует активность CYP2C19 [15, 65]. Следует отметить, что некоторые исследователи используют другую номенклатуру, включающую «гомозиготных экстенсивных метаболизаторов» (например, *1/*1), иногда их называют лицами с «быстрым метаболизмом; а также «гетерозиготных экстенсивных метаболизаторов» (например, *1 / *2) и «медленных метаболизаторов» (например, *2/*2). Независимо от используемой номенклатурной системы частота встречаемости медленных метаболизаторов CYP2C19 составляет приблизительно 2–5% у кавказцев и афро-американцев и примерно 15% у азиатов [21].

Индивидуумы, у которых имеется один или два аллеля *17 с усиленной функцией (например, *1 / *17, *17 / *17), могут быть отнесены к сверхбыстрым метаболизаторам. Средняя полиэтническая частота встречаемости аллеля составляет ~3-21%. Некоторые исследования показали, что этот аллель приводит к повышению ингибирования тромбоцитов и ответа на клопидогрел [15, 65] и, возможно, повышенному риску кровотечения [34, 52]. Однако другие исследования не подтвердили данного эффекта CYP2C19*17 [16, 34, 35, 52, 53, 54].

Противоречивые результаты исследований возможно связаны с неравновесным сцеплением, существующим между аллелями *17 и *2. Фенотипические последствия комбинации аллеля с потерей функций и аллеля *17, составляющих гетерозиготный генотип (например, *2 / *17), в настоящее время неясны, но проявления могут быть как у фенотипов быстрых, так и медленных метаболизаторов, и, видимо, зависят от конкретного субстрата [36, 55].

Кроме того, учитывая, что аллель *17 не способен полностью компенсировать аллель *2 со сниженной функцией [38], сложные гетерозиготы *2/*17 должны быть классифицированы как умеренные метаболизаторы.

Важным нюансом в трансляции генетической информации в прогнозируемой категории метаболизатора является то, что аллель CYP2C19 *1 определяется при отсутствии других вариантов аллелей.

Таким образом, генотипирование, которое не учитывает всех изменений в гене, может привести к ошибкам у отдельных лиц. Однако, если генотипировать все возможные варианты, то из-за их редкой встречаемости (частота >1%) вероятность ошибки в классификации будет мала.

Клопидогрел является одним из часто назначаемых препаратов у больных ОКС и/или после ЧКВ. Однако ответы на клопидогрел варьируют, и ингибирование АДФ (ADP)-индуцированной агрегации тромбоцитов может значительно изменяться [55].

Во многих исследованиях было показано, что гетерозиготы и гомозиготы по CYP2C19 * 2 имели уменьшенное количество активных метаболитов клопидогрела и вследствие этого более высокую агрегацию тромбоцитов по сравнению с гомозиготами * 1 [22, 48, 53, 56]. Кроме того, имеются существенные доказательства, связывающие генотип CYP2C19 с клиническими исходами у пациентов с ОКС, особенно подвергшихся ЧКВ и получавших лечение клопидогрелом [11, 19, 38, 52, 53, 56], вероятно, как результат пониженного образования активных метаболитов клопидогрела. Наиболее полные исследования, доказывающие связь между генотипом CYP2C19 и ответом на клопидогрел, были проведены преимущественно на пациентах с ОКС, почти все из которых подвергались ЧКВ.

Большие метаанализы показали, что пациенты с ОКС, перенесшие ЧКВ и получавшие клопидогрел, являясь гетеро- или гомозиготами CYP2C19*2, имели повышенный риск по основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям по сравнению с гомозиготами * 1 (отношение рисков (HR) = 1,55, 95% доверительный интервал (ДИ) =1.11-2.17 для гетерозигот; HR = 1,76, 95% ДИ=1.24-2.50 для гомозигот) и повышенный риск тромбоза стента (HR = 2,67, 95% ДИ = 1.69-4.22 для гетерозигот; HR=3,97, 95% ДИ=1.75-9.02 для гомозигот) [24]. Дополнительные метаанализы подтвердили связь между CYP2C19 и тромбозом стента, с отношением шансов от 1,75 до 3,82 среди гетерозигот и гомозигот * 2.

Как описано выше, у пациентов с низкими клиническими рисками, получающими клопидогрел (например, клинические исследования с небольшим количеством пациентов с ХИБС, подвергшихся ЧКВ со стентированием, и у пациентов, получающих клопидогрел по поводу фибрилляции предсердий и ишемического инсульта) и являющихся носителями аллелей с потерей функции CYP2C19, не выявлено влияния на сердечно-сосудистые исходы [44]. В соответствии с этими выводами метаанализы, включавшие исследования у пациентов с малым количеством плановых ЧКВ и пациентов без ИБС, с продолжительными периодами наблюдения за действием клопидогрела, не подтвердили роль CYP2C19 в вариативности ответов на клопидогрел у этой категории больных [23].

Следовательно, широкое внедрение антиагрегантной терапии, основанной на определении CYP2C19, у этой категории пациентов не рекомендуется. Клинические руководства необходимы для конкретных клинических фармакогенетических ситуаций, таких как проведение антиагрегантной терапии, основанной на определении генотипа CYP2C19, преимущественно у больных ОКС, подвергавшихся ЧКВ (ОКС/ ЧКВ) [28]. Если отсутствуют

показания для назначения пациентам с ОКС или ЧКВ других антиагрегантных препаратов, одобренных FDA (например, прасугрель и тикагрелор), для лечения плановой ЧКВ у медленных метаболизаторов CYP2C19 можно назначить альтернативную антиагрегантную терапию клопидогрелом.

Растущее число литературных данных о причастности CYP2C19 * 2 (и, вероятно, других аллелей с потерей функций) к неблагоприятным ответам на клопидогрел способствовало тому, что FDA внесло предупреждение в инструкцию по применению клопидогрела, описывающую связь между фармакогенетикой CYP2C19 и ответом на препарат у пациентов с ОКС/ ЧКВ, особенно снижение активности лекарства у медленных метаболизаторов. Поскольку рекомендации FDA не требуют генетического тестирования при неизвестном генотипе пациента перед назначением клопидогрела, то решение о проведении тестирования CYP2C19 принимается в каждом случае индивидуально.

В настоящее время в клиническую практику внедрены тесты по генотипированию, которые могут определить вариант аллеля CYP2C19 и индивидуальный фенотип метаболизма CYP2C19. Сертифицированные лаборатории предлагают большое количество таргетных генетических тестов для определения CYP2C19 * 2, * 3 и других вариантов аллелей. Перечень поставщиков тестов и связанная с ними информация по генетическим тестам доступны на сайте РЕГИСТРА генетических тестов Национального Института Здоровья <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>. Во время написания этого обзора были опубликованы результаты адекватно проведенных исследований с определением клинических исходов при применении клопидогрела только по аллелям CYP2C19 * 2 и * 3, хотя другие аллели с потерей функции, встречающиеся более редко (например, *4 -*8), вероятно, также влияют на ответ клопидогрела.

Для определения типа аллелей CYP2C19 используются разные технологии генотипирования, однако FDA (управление за пищевыми и лекарственными продуктами, США) одобрила две платформы генотипирования: AmpliChip-CYP450 Test (RocheMolecularSystems, Inc., Плезантон, Калифорния, США), который выявляет аллели CYP2C19 * 2 и * 3 (плюс CYP2D6 вариант аллели) и анализатор Infiniti CYP2C19 (AutoGenomics, Inc., Виста, Калифорния, США), который выявляет аллели CYP2C19 * 2, * 3 и * 17.

Для интерпретации тестов дозирования клопидогрела необходимо воспользоваться Клиническими Рекомендациями Консорциума клинического внедрения фармакогенетических исследований для генотипа CYP2C19 и клопидогрела [52] (www.pharmgkb.org). Кроме того, недавние обзоры по клинической фармакогенетической практике предлагают руководство по дозированию клопидогрела и других CYP2C19-метаболизируемых лекарств [6].

В дополнение к таргетному генотипированию клинические лаборатории могут тестировать CYP2C19 путем прямого секвенирования. В настоящее время программы по секвенированию полного генома и полного экзона осуществляются во многих академических медицинских центрах и коммерческих лабораториях.

Тесты, основанные на секвенировании, определяют наиболее часто встречаемые варианты CYP2C19 (например, * 2 и * 3), но могут идентифицировать редко встречаемые

(например, *4-*8) и новые варианты аллелей CYP2C19, у которых еще неопределена клиническая значимость ответа на клопидогрел.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что гены CYP2C19 и гены, отвечающие за метаболизм других лекарственных средств, являются высокополиморфными. Трудно провести какую-либо ассоциацию новых вариантов секвенции CYP2C19 с ответом на клопидогрел. В то же время установлено, что варианты, которые являются “патогенными” или “условно патогенными” (номенклатура Американской коллегии медицинских генетиков и геномного консенсуса), биологически действуют как другие часто встречаемые аллели со сниженной функцией (например, * 2 * 8).

Новые варианты CYP2C19 классифицируются как варианты с «неизвестной значимостью» или как “вероятно доброкачественные”.

Не существует заболевания или состояния, связанного с вариативностью гена CYP2C19. Вариативность CYP2C19 влияет только на метаболизм препаратов и ответ организма на лекарственный препарат.

Аллели CYP2C19 с потерей функций ассоциируются с увеличением доли метаболитов с низкой активностью [6, 12] и уменьшением антиагрегационного действия тромбоцитов ex vivo у лиц, получающих лечение клопидогрелом, и, как следствие, увеличением частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и/или лиц подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [7, 50, 56, 59]. Кроме того, исследования генома, ассоциированного с дикими аллелями, показали, что CYP2C19 * 2 тесно связан с ответом на клопидогрел [25]. Недавно проведенные большие мета-анализы выявили, что гетерозиготные (например, * 1 / * 2) и гомозиготные (например, * 2 / * 2) пациенты с ОКС/ЧКВ, получающие клопидогрел, имеют повышенный риск развития серьезных побочных сердечно-сосудистых событий с ген-дозазависимым эффектом [61, 62]. Интересно, что этот ген – дозозависимый эффект CYP2C19 для клопидогрела был подтвержден фармакокинетическими исследованиями, а также исследованиями агрегации тромбоцитов ex vivo и исследованиями клинических исходов.

Некоторые исследования выявили усиление ингибирования тромбоцитов и ответа на клопидогрел у пациентов – «сверхбыстрых метаболизаторов» [6, 50, 20, 64] и, как следствие, повышенный риск геморрагических осложнений [52].

Однако другие исследователи не выявили независимого эффекта CYP2C19 * 17 на ответ на клопидогрел [7, 25]. Несмотря на неоднородность результатов отдельных исследований, недавний метаанализ показал, что CYP2C19 * 17 связан с более низким риском сердечно-сосудистых событий и повышенным риском кровотечений. Клинические рекомендации по фармакогенетическим исследованиям разрабатываются, чтобы помочь врачам интерпретировать результаты генотипирования для оптимизации лекарственной терапии и не являются рекомендациями, когда и кому надо проводить фармакогенетическое исследование. С увеличением доступности и легкости выполнения генотипирования и других программ секвенирования растет

число больных, которые в ближайшем будущем будут знать свой статус генотипа CYP2C19 во время лечения. Рекомендации позволят управлять клиническим ведением пациентов, у которых генотип уже известен, или тех, кому клиницисты рекомендуют проводить генотипирование CYP2C19. Клинические руководства Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) по ОКС, 2012, рекомендуют проводить генетическое тестирование аллелей CYP2C19 с потерей функции, особенно пациентам с повторным развитием ОКС, несмотря на проводимую терапию клопидогрелом. Кроме того, рекомендации предусматривают проведение генотипирования в тех случаях, когда результаты исследования могут повлиять на ведение пациента [29].

Оптимальное индивидуальное лечение антиагрегантами должно максимально увеличивать пользу от снижения риска повторных сердечно-сосудистых осложнений, уменьшая побочные эффекты, такие как кровотечение.

Прасугрел является одобренным FDA антиагрегантным препаратом, который превосходит клопидогрел по результатам большого РКИ у пациентов с ОКС и плановым ЧКВ (отношение рисков для сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта у прасугрела по сравнению с клопидогрелом HR=0,81, 95% ДИ = 0.73-0.90, P<0,001), со снижением тромбоза стента на 42% [67].

Однако прасугрел не является заменой клопидогрела у всех пациентов, так как имеется повышенный риск больших кровотечений по TIMI у пациентов с АКШ, (OR = 1,32, 95% ДИ = 1.03-1.68; P = 0,03), в том числе смертельных кровотечений (прасугрел = 0,4% по сравнению с клопидогрелом = 0,1%; P=0,002) [42]. Также у прасугрела имеются противопоказания для некоторых пациентов (например, перенесших транзиторную ишемическую атаку, ишемический или геморрагический инсульт). Стоит отметить и низкую стоимость генериков клопидогрела при длительной терапии. Отмечено, что преимущество прасугрела над клопидогрелом больше выражено у пациентов с аллелями CYP2C19 с потерей функции [61], в то время как нет существенной разницы между двумя антиагрегантными препаратами по комбинированному клиническому исходу у пациентов умеренных метаболизаторов CYP2C19 (например, * 1 / * 1) [61].

Помимо прасугрела тикагрелор также является недавно одобренным антиагрегантным препаратом, превосходящим клопидогрел по результатам большого РКИ у пациентов с ОКС (отношение рисков для сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта у тикагрелора по сравнению с клопидогрелом HR=0,84, 95% ДИ=0.77-0.92; P<0,001) [66], включая снижение тромбоза стента на 26% и снижение общей смертности на 18%.

По результатам генетического субисследования тикагрелор по сравнению с клопидогрелом снижает первичную конечную точку на 23% у пациентов, имеющих любой аллель CYP2C19 с потерей функций (8,6 vs. 11,2%; HR = 0,77, 95% ДИ = 0.60-0.99; P = 0,0380), и на 14% у пациентов, имеющих аллели CYP2C19 без изменения функции (8,8 против 10,0%; HR = 0,86, 95% ДИ=0.74-1.01), хотя эта разница не имела статистической значимости (P=0,0608). Однако формальное тестирование взаимодействия, которое оценивало эффект-

ность тикагрелора по сравнению клопидогрелом в зависимости от генотипа, также не имело статистической достоверности. Впоследствии было показано, что преимущество тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было наиболее выражено у группы пациентов, имеющих аллели CYP2C19 с потерей функции, подвергнутых ЧКВ (носители: 7,7 vs. 10,6%, OR = 0,71; не носители 7,4 vs 8,2% OR=0,90) [26]. Также неясно, повлияет ли двукратный прием тикагрелора на его эффективность по сравнению с клопидогрелом.

Несмотря на лучшую эффективность прасугрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, предполагается, что клопидогрел будет по-прежнему широко применяться для лечения пациентов ОКС/ЧКВ. Появление генериков клопидогрела позволяет уменьшить стоимость терапии больных с ОКС/ЧКВ [61], что дает возможность проводить лечение с меньшими экономическими затратами для системы здравоохранения Казахстана. Терапия, определяемая генотипом, поможет идентифицировать пациентов, которые нуждаются в лечении альтернативными антиагрегантными препаратами. Стандартная дозировка клопидогрела, в соответствии с инструкцией к препарату, является оправданной у пациентов с ОКС/ЧКВ с установленным фенотипом быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов CYP2C19 (то есть, *1/*1, *1/*17 и *17/*17) [61]. Если генотипирование, проведенное в сертифицированной лаборатории, идентифицировало пациента как медленного метаболизатора CYP2C19 (т.е. *2/*2), то современные литературные данные рекомендуют использование альтернативного антиагрегантного препарата (например, прасугрел или тикагрелор) при отсутствии противопоказаний [42, 45, 46, 56, 61, 69].

Наиболее проблемной популяцией пациентов является фенотип умеренных метаболизаторов CYP2C19 (например, *1/*2, *1/*3, и *2/*17). Умеренные метаболизаторы имеют большую остаточную активность тромбоцитов, по сравнению с быстрыми метаболизаторами [12, 21, 22, 52, 56], и пациенты с ОКС/ЧКВ, являющиеся гетерозиготами CYP2C19 *2, при лечении клопидогрелом имеют повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых исходов, в том числе тромбоза стента.

Следовательно, у умеренных метаболизаторов в отсутствие противопоказаний рекомендуется переход на альтернативный антиагрегантный препарат. Однако, учитывая широкую вариабельность остаточной активности тромбоцитов у клопидогрела, леченных медленных метаболизаторов, клиническое решение надо принимать с учетом других факторов, которые могут способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий (или нежелательному кровотечению), поэтому наиболее эффективным является индивидуализированное лечение. Следовательно, в каждой конкретной клинической ситуации решение надо принимать индивидуально.

Хотя представленный обзор литературы сфокусирован на CYP2C19 *2 и *3, многие клинические платформы генотипирования включают и другие варианты аллелей (например, *4*8 и *17), которые могут изменять интерпретацию фенотипа у пациента с предполагаемым метаболизмом.

Как было отмечено ранее, аллели *4–*8 имеют строгие *in vitro* доказательства полной потери функции у фермента CYP2C19. Следовательно, при идентификации этих аллелей

у пациентов с ОКС/ЧКВ, получающих клопидогрел, они должны рассматриваться как влияющие на метаболизм клопидогрела, и их клинические исходы будут соответствовать исходам *2 аллелей с потерей функций.

Недавние исследования, которые оценивали значимо повышение дозы клопидогрела и/или стратегию поддерживающей дозировки как у здоровых субъектов, так и у пациентов с ОКС, выявили улучшение ингибирования тромбоцитов у гетерозигот CYP2C19 * (умеренных метаболизаторов) на основании *ex vivo* агрегации тромбоцитов и только номинальное улучшение у гомозигот (медленных метаболизаторов). Большие клинические исследования, в которых проводилась оценка высоких доз клопидогрела у пациентов с ОКС/ЧКВ с высокой реактивностью тромбоцитов во время терапии, пришли к выводу, что коррекция дозы клопидогрела только на основании мониторинга функции тромбоцитов не снижает смертность от сосудистых причин, частоту нефатального инфаркта миокарда или тромбоза стента [13, 46]. Однако в этих исследованиях поддерживающая доза клопидогрела была увеличена, как правило, в два раза, что может быть недостаточным по результатам недавних исследований, которые показали, что для достижения адекватного ингибирования тромбоцитов у гетерозигот CYP2C19 *2 могут потребоваться даже более высокие дозы. Учитывая эти данные и отсутствие клинических исходов в исследованиях по коррекции дозы только на основании статуса CYP2C19, в настоящее время преждевременно говорить о стратегии повышения дозировки, основанной на генотипе CYP2C19. Необходимы дальнейшие клинические исследования, предназначенные для решения этих и других вопросов, в том числе определения потенциальной роли мониторинга функции тромбоцитов.

Потенциальной пользой определения CYP2C19 является то, что при выборе лечения клопидогрелом у пациентов с ОКС/ЧКВ возможно выявление генотипа, который приведет к более высокому риску сердечно-сосудистых событий и необходимости выбора стратегии лечения альтернативным антиагрегантным препаратом. Хотя существует много свидетельств, связывающих дефицит CYP2C19 с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у леченных клопидогрелом пациентов с ОКС/ЧКВ, необходимо признать отсутствие доказательств в виде РКИ, в которых генотипирование CYP2C19 улучшает исходы. Кроме того, хотя генотипирование CYP2C19 является простым и надежным методом при выполнении в квалифицированной лаборатории, как и при любом лабораторном исследовании, однако существует дополнительный возможный риск ошибки при проведении генотипирования. Поскольку генотипирование является исследованием, которое проводится однажды и результаты его сохраняются пожизненно, то любая такая ошибка может иметь неблагоприятные последствия для жизни пациента.

При проведении генотипирования CYP2C19 одной из проблем является необходимость в быстром получении результатов. Было бы выгодно иметь результаты перед началом антиагрегантной терапии, потому что большинство потенциально предотвратимых событий наступает на начальных этапах лечения. Например, помимо других

клинических и генетических факторов, CYP2C19 * 2 связан с ранним тромбозом стента по результатам недавно проведенного исследования «случай – контроль» [39]. Поэтому, если генотип CYP2C19 не был определен при первичном исследовании, то необходимо проведение раннего тестирования и быстрого получения результата. Для решения этой проблемы были разработаны генетические тест-системы в «точке ухода за больным». В некоторых академических центрах были развернуты упреждающие программы генотипирования для выборочной популяции пациентов. Как описано выше, эти рекомендации применимы преимущественно у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ. Полученные данные не поддерживают применение рекомендации по определению генотипа CYP2C19 для ведения пациентов с другой патологией [23, 28, 68].

Вывод

Таким образом, обзор литературных данных показал необходимость проведения генетического исследования (генотипирование CYP2C19), ответственного за метаболизм клопидогрела у больных с ОКС/ЧКВ для улучшения их клинического исхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Абсейтова С.Р. Острый коронарный синдром. Современные аспекты диагностики и лечения // Учебное пособие. – Алматы, 2014
- 2 Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M., Bhatt D.L., Bjorkman D.J., Clark C.B. et al. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, N. 24. – P. 2051–2066
- 3 Brosen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants // *Therapie.* – 2004. – Vol. 59(1). – P. 5–12
- 4 Bort R., Gomez-Lechon M.J., Castell J.V., Jover R. Role of hepatocyte nuclear factor 3 gamma in the expression of human CYP2C genes // *Arch Biochem Biophys.* – 2004. – Vol. 426 (1). – P. 63–72
- 5 Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J., Payne C.D., Farid N.A., Ernest C.S. 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5 (12). – P. 2429–2436
- 6 Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J., et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *Lancet.* – 2009. – N 373. – P. 309–317
- 7 Chen Y., Ferguson S.S., Negishi M., Goldstein J.A. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter // *Mol Pharmacol.* – 2003. – Vol. 64(2). – P. 316–324
- 8 Cadroy Y., Bossavy J.P., Thalamos C. et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. // *Circulation.* – 2000. – N 101. – P. 2323–2828
- 9 Chen Y., Goldstein J.A. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10(6). – P. 567–578
- 10 Cayla, G. et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early s // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306(16). – P. 1765–1774
- 11 Collet J.P., Hulot J.S., Anzaha G., Pena A., Chastre T., Caron C., et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2) // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4(4). – P. 392–402
- 12 Collet J.P. et al.; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367(22). – P. 2100–2109
- 13 de Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K., Meyer U.A., Goldstein J.A. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // *J Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269(22). – P. 15419–15422
- 14 Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin Pharmacokinet.* – 2002. – N 41. – P. 913–958
- 15 Frère, C., Cuisset, T., Gaborit B., Alessi, M.C. & Hulot, J.S. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – N 7. – P. 1409–1411
- 16 Geisler T. et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation // *Pharmacogenomics.* – 2008. – N 9. – P. 1251–1259
- 17 Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C., Le Gal G., Lacut K., Le Calvez G., et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(3). – P. 256–260
- 18 Gerbal-Chaloin S., Pascussi J.M., Pichard-Garcia L., Daujat M., Waechter F., Fabre J.M., et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture // *Drug Metab-Dispos.* – 2001. – N 29. – P. 242–251
- 19 Giusti B. et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – N 103. – P. 806–811
- 20 Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., Winter S., Buse V., Bischofs C., et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation // *Pharmacogenomics.* – 2008. – N 9. – P. 1251–1259
- 21 Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood.* – 2006. – N 108. – P. 2244–2247
- 22 Hulot J.S., et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in postmyocardial infarction patients. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2011. – N 4. – P. 422–428
- 23 Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D. & Casas,

- J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306(24). – P. 2704–2714
- 24 Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S.D., Jesse R.L., Peterson E.D., Rumsfeld J.S. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // *Jama*. – 2009. – Vol. 301(9). – P. 937–944
- 25 Hulot J.S., Collet J.P., Silvain J., Pena A., Bellemain-Appaix A., Barthelemy O., et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis // *J Am CollCardiol*. – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 134–143
- 26 Hulot J.S., Collet J.P., & Montalescot G., Genetic sub-study of the PLATO trial // *Lancet* – 2011. – No 377. – P. 637. author reply 637–637. author reply 638.
- 27 Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Brosen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine // *Eur.ClinPharmacol*. – 1996. – N 51. – P. 73–78.
- 28 Johnson, J.A., Roden, D.M., Lesko, L.J., Ashley, E., Klein, T.E. & Shuldiner, A.R. Clopidogrel: a case for indication-specific pharmacogenetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – N 91. – P. 774–776
- 29 Jneid H. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2012. – Vol. 60(7). – P. 645–681
- 30 Klose T.S., Blaisdell J.A., Goldstein J.A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2C8 // *J Biochem Mol Toxicol*. – 1999. – N 13. – P. 289–295
- 31 Kamiyama Y., Matsubara T., Yoshinari K., Nagata K., Kamimura H., Yamazoe Y. Role of human hepatocyte nuclear factor 4alpha in the expression of drug metabolizing enzymes and transporters in human hepatocytes assessed by use of small interfering RNA // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2007. – Vol. 22(4). – P. 287–298
- 32 Ko J.W., Sukhova N., Thacker D., Chen P., Flockhart D.A. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms // *Drug Metab Dispos*. – 1997. – N 25. – P. 853–862
- 33 Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // *Drug Metab Dispos*. – 2004. – N 32. – P. 821–827
- 34 Li Y., Tang H.L., Hu Y.F. & Xie H.G. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – N 10. – P. 199–206
- 35 Lewis J. et al. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. e-pub ahead of print.
- 36 Li-Wan-Po A., Girard T., Fardnion P., Cooley C., Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 // *Br J Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 69(3). – P. 222–230
- 37 Mwinyi J., Hofmann Y., Pedersen R.S., Nekvindova J., Cavaco I., Mkrtchian S., Ingelman-Sundberg M. The transcription factor GATA-4 regulates cytochrome P450 2C19 gene expression // *Life Sci*. – 2010. – N 86. – P. 699–706
- 38 Mega, J.L. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to Clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360(4). – P. 354–362
- 39 Mwinyi J., Cavaco I., Pedersen R.S., Persson A., Burkhardt S., Mkrtchian S., Ingelman-Sundberg M. Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor alpha: implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism // *MolPharmacol*. – 2010. – N 78. – P. 886–894
- 40 Morita J., Kobayashi K., Wanibuchi A., Kimura M., Irie S., Ishizaki T., Chiba K. A novel singlenucleotide polymorphism (SNP) of the CYP2C19 gene in a Japanese subject with low-eredcapacity of mephobarbital 4'-hydroxylation // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2004. – N 19. – P. 236–238
- 41 Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., Antman E.M., Bliden K. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // *JAMA*. – 2010. – N 304. – P. 1821–1830
- 42 Mega J.L. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the responsetoprasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical Outcomes // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119(9). – P. 2553–2560
- 43 Montalescot, G. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study // *Thromb. Haemost.* – 2010. – N 103. – P. 213–223
- 44 Pari G. et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363(18). – P. 1704–1714
- 45 Pena A. et al. Can we override clopidogrel resistance // *Circulation*. – 2009. – N 119. – P. 2854–2857
- 46 Price M.J. et al.; GRAVITAS Investigators. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305(11). – P. 1097–1105
- 47 Rana R., Chen Y., Ferguson S.S., Kissling G.E., Surapureddi S., Goldstein J.A. Hepatocyte nuclear factor 4{alpha} regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes // *Drug Metab Dispos*. – 2010. – N 38. – P. 591–599
- 48 Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90(2). – P. 328–332
- 49 Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Clopidogrel pathway // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – N 20. – P. 463–465
- 50 Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N., et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360(4). – P. 363–375

- 51 Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. An update of guidelines // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89(5). – P. 662–673
- 52 Sibbing 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. – N 121. – P. 512–518
- 53 Simon T. 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. – N 360. – P. 363–375
- 54 Sorich M.J., Polasek T.M. & Wiese M.D. Systematic review and meta-analysis of the association between cytochrome P450 2C19 genotype and bleeding // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 108(1). – P. 199–200
- 55 Sibbing D., Gebhard D., Koch W., Braun S., Stegherr J., Morath T. et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8(8). – P. 1685–1693
- 56 Shuldiner, A.R. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302 (8). – P. 849–857
- 57 Simon T. 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. – N 360. – P. 363–375
- 58 Sibbing D. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* – 2009. – N 30. – P. 916–922
- 59 Sofi F., Giusti B., Marcucci R., Gori A.M., Abbate R., Gensini G.F. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11(3). – P. 199–206
- 60 Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B., et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302(8). – P. 849–857
- 61 Kazi D.S., Garber A.M., Dudley R.A., Mell M.W., Rhee C., Moshkevich S., Boothroyd D.B., Owens D.K., Hlatky M.A., Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome // *Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 160(4). – P. 221–232
- 62 Sorich M.J., Vitry A., Ward M.B., Horowitz J.D. & McKinnon R.A. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data // *J. Thromb. and Haemost.* – 2010. – Vol. 8(8). – P. 1678–1684
- 63 Tanaka M., Ohkubo T., Otani K., Suzuki A., Kaneko S., Sugawara K., et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype // *Clin Pharmacol Ther.* – 1997. – N 62. – P. 619–628
- 64 Tiroch K.A. et al. Protective effect of the CYP2C19*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events // *Am. Heart J.* – 2010. – N 160. – P. 506–512
- 65 Wortham M., Czerwinski M., He L., Parkinson A., Wan Y.J. Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver // *Drug Metab Dispos.* – 2007. – Vol. 35(9). – P. 1700–1710
- 66 Wallentin L. et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361(11). – P. 1045–1057
- 67 Wiviott S.D. et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – N 357. – P. 201–2015
- 68 Wallentin L. et al. 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. – N 376. – P. 1320–1328
- 69 Wallentin L. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29(1). – P. 21–30
- 70 Yasumori T., Nagata K., Yang S.K., Chen L.S., Murayama N., Yamazoe Y., Kato R. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner // *Pharmacogenetics.* – 1993. – Vol. 3(6). – P. 291–301
- 71 Yu K.S., Yim D.S., Cho J.Y., Park S.S., Park J.Y., Lee K.H. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19 // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 69(4). – P. 266–273
- 72 Zhou H.H., Anthony L.B., Wood A.J., Wilkinson G.R. Induction of polymorphic 4'-hydroxylation of S-mephenytoin by rifampicin // *Br J Clin Pharmacol.* – 1990. – N 30. – P. 471–475

ТҰЖЫРЫМ

**Н.К. ҚҰЛМЫРЗАЕВА, Г.А. СМАҒҰЛОВА,
Н.А. СЕЙТМАҒАНБЕТОВА, Г.В. ВЕКЛЕНКО**

*Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан
Мемлекеттік медицина университет,*

Ақтөбе қ., Қазақстан

**ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМ ДИАГНОЗЫ БАР
НАУҚАСТАРДА КЛОПИДОГРЕЛГЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ДЕТЕР-
МИНАНТТЫҢ ЖАУАБЫ (әдебиет шолу)**

Ұсынылған әдеби шолуда жедел коронарлық синдроммен және терішілік коронарлық шаралардан кейінгі науқастарда CYP2C19 генінің клопидогрелге генетикалық полиморфизмдік жауабын зерттеу мәселелері бойынша мәліметтер келтірілген.

Клопидогрел-Қазақстанда жиі тағайындалатын антиагреганттық препарат болып саналады, дегенмен, жедел коронарлық синдроммен және терішілік коронарлық шаралардан кейінгі науқастарда қазақ ұлтында клопидогрел метаболизмінің генетикалық ерекшеліктері аз зерттелген мәселе болып қала береді.

Басылымдардың көпшілігі PubMed, Medline, e-Library, Coogole Scholar базаларынан қарастырылған. Зерттеу ауқымы – 22 жылды құраған.

Негізгі сөздер: клопидогрел, CYP2C19, жедел коронарлық синдром, гендік полиморфизм, қазақ ұлты.

SUMMARY

N.K. KULMYRZAEVA, G.A. SMAGULOVA,

N.A. SEYTMAGANBETOVA, G.V. VEKLENKO

West Kazakhstan State Medical University

n.a. Marat Ospanov, Aktobe c., Kazakhstan

**GENETIC DETERMINANTS RESPONSE TO CLOPIDOGREL
INPATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME (literature
review)**

This review presents the published data on the problem of the study of CYP2C19 genetic polymorphisms response to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (ACS) and after percutaneous coronary intervention PCI.

Clopidogrel is the most commonly prescribed antiplatelet drug in Kazakhstan, but the genetic characteristic of the clopidogrel metabolism in Kazakh patients with acute coronary syndrome ACS/PCI is still poorly understood problem.

The bulk of the publications were indexed in the databases PubMed, Medline, e-Library, Coogole Scholar. Search depth was more than 22 years.

Key words: clopidogrel, CYP2C19, acute coronary syndrome, gene polymorphism, Kazakh nationality.

Для ссылки: Кульмырзаева Н.К., Смагулова Г.А., Сейтмаганбетова Н.А., Векленко Г.В. Генетические детерминанты ответа на клопидогрел у пациентов с острым коронарным синдромом (литературный обзор) // *J. Medicine (Almaty)*. – 2015. – No 12(162). – P. 26-34

Статья поступила в редакцию 23.12.2015 г.

Статья принята в печать 25.12.2015 г.