

# Влияние аллельного варианта *CYP4F2\*3* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом

Карин Бадавиевич Мирзаев<sup>1</sup>, Ольга Дмитриевна Конова<sup>1\*</sup>,  
Елена Анатольевна Гришина<sup>1</sup>, Кристина Анатольевна Рыжикова<sup>1</sup>,  
Жаннет Алимовна Созаева<sup>1</sup>, Денис Анатольевич Андреев<sup>2</sup>,  
Михаил Юрьевич Гиляров<sup>2</sup>, Дмитрий Алексеевич Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Носительство аллельного варианта *CYP4F2\*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) может влиять на антиагрегантный эффект клопидогрела.

**Цель.** Изучить влияние носительства аллели *CYP4F2\*3* (*rs2108622*) на риск развития резистентности к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

**Материал и методы:** В исследование был включен 81 пациент с ОКС и последующим ЧКВ (64 мужчины и 17 женщин; средний возраст 63,9±10,9 года). Аллельные варианты гена *CYP4F2* определяли методом ПЦР в реальном времени. Функциональную активность тромбоцитов оценивали с использованием портативного агрегометра VerifyNow P2Y<sub>12</sub> assay.

**Результаты.** Распределение генотипов *CYP4F2\*3* среди больных ОКС: 40 (49,4%) имели генотип *CC*; 38 (46,9%) – *CT*, и 3 (3,7%) – *TT* ( $\chi^2=2,79$ ;  $p=0,095$ ). Частота носительства аллели *T* (*rs2108622*) гена *CYP4F2* статистически значимо не различалась в группе пациентов, резистентных к клопидогрелу (PRU>208) и в группе пациентов с нормальным ответом на клопидогрел (PRU<208): 36,8% против 54,8% ( $p=0,17$ ). Среднее значения активности тромбоцитов и степени ингибирования тромбоцитов у пациентов с аллельным вариантом *T* (*rs2108622*) и без него также статистически значимо не различались: 165,34±51,03 PRU против 174,8±51,06 PRU, соответственно ( $p=0,407$ ), и 29,51±21,59% против 27,72±18,35%, соответственно ( $p=0,69$ ).

**Заключение.** Носительство аллельного варианта *CYP4F2\*3* (*rs2108622*) не продемонстрировало статистически значимую связь с антиагрегантным эффектом клопидогрела у пациентов с ОКС в текущем исследовании, что, вероятно, связано с малым размером выборки, и не позволяет сделать однозначные выводы о роли данного генетического маркера в персонализации антиагрегантной терапии клопидогрелом.

**Ключевые слова:** *CYP4F2*, острый коронарный синдром, фармакогенетика, клопидогрел, блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов.

**Для цитирования:** Мирзаев К.Б., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А. Влияние аллельного варианта *CYP4F2\*3* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):47-52. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-47-52

## Influence of *CYP4F2\*3* on Response to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome

Karin B. Mirzaev<sup>1</sup>, Olga D. Konova<sup>1\*</sup>, Elena A. Grishina<sup>1</sup>, Kristina A. Ryzhikova<sup>1</sup>, Zhannet A. Sozaeva<sup>1</sup>, Denis A. Andreev<sup>2</sup>, Mikhail Y. Gilyarov<sup>2</sup>, Dmitriy A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

**Background.** Carriership of *CYP4F2\*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) allelic variant can affect antiplatelet effect of clopidogrel, thus changing efficacy and safety of its standard dose.

**Aim.** To study the impact of carriership of at least one *CYP4F2\*3* allele on the risk of resistance to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** The study enrolled 81 patients with ACS and PCI: 64 males and 17 females, mean age 63.9±10.9 years. *CYP4F2* allelic variants were detected by the method of real-time polymerase chain reaction. Platelet functional activity was evaluated by a portative aggregometer – the VerifyNow P2Y<sub>12</sub> assay.

**Results.** Pharmacogenetic testing showed that 40 (49.4%) of ACS patients had normal genotype (*CC*), 38 (46.9%) patients were carriers of one associated with reduced drug metabolism allele (*CT* genotype), and 3 (3.7%) patients were homozygotes for *T* (*TT* genotype). Genotype and allele distribution was in the Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2=2.79$ ;  $p=0.095$ ). There were no statistically significant differences in *CYP4F2\*3* allele frequency between patients that are resistant to clopidogrel (PRU>208) and in patients with a normal response to clopidogrel (PRU<208): 36.8% vs 54.8% ( $p=0.17$ ). Average platelet reactivity units (PRU) and average platelet inhibition (%) in patients with and without *T* allelic variant of *CYP4F2* also were not significantly different: 165.34±51.03 PRU vs 174.8±51.06 PRU ( $p=0.407$ ), respectively, and 29.51±21.59% vs 27.72±18.35%, respectively ( $p=0.69$ ).

**Conclusion.** Carriership of *CYP4F2\*3* allelic variant does not affect antiplatelet effect of clopidogrel in ACS patients. Further research on larger samples is needed to determine the role of *CYP4F2* polymorphisms in personalization of clopidogrel antiplatelet therapy.

**Keywords:** *CYP4F2*, acute coronary syndrome, pharmacogenetics, clopidogrel, P2Y<sub>12</sub>-receptor blockers.

**For citation:** Mirzaev K.B., Konova O.D., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sozaeva Z.A., Andreev D.A., Gilyarov M.Y., Sychev D.A. Influence of *CYP4F2\*3* on Response to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):47-52. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-47-52

Received / Поступила: 14.08.2017

Accepted / Принята в печать: 30.10.2017

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
konovaolly@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт – две самые частые причины смерти за последние 15 лет. Так, в 2015 г. из 56,4 млн умерших людей в мире на долю данных заболеваний пришлось 15 млн смертей [1].

Самым грозным проявлением ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), включающий в себя нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) в стандарт лечения любой нозологии в составе ОКС входит двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) [2-4]. Двойная антитромбоцитарная терапия включает в себя сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel). В клинической практике наиболее часто применяется блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов клопидогрел, который, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, является препаратом выбора для пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и обладает сравнимой с prasugrelom (исследование TRITON-TIMI 38 [5]) и ticagrelorom (исследование PLATO [6]) эффективностью и меньшей затратностью по сравнению с другими оригинальными и воспроизведенными препаратами.

Однако в зависимости от множества генетических, клинических, демографических, лабораторных и др. [7,8] факторов ответ на клопидогрел у пациентов может значительно варьировать [9,10]. Так, мета-анализ 9 исследований, включавших 9685 пациентов, выполненный J.L. Mega и соавт. [11], показал, что у носителей аллелей, обуславливающих снижение функции ферментов, участвующих в метаболизме клопидогрела, по сравнению с неносителями относительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составляет 1,57 ( $p=0,006$ ), в том числе, сердечно-сосудистой смерти – 1,84 ( $p=0,041$ ), нефатального ИМ – 1,45 ( $p=0,01$ ), инсульта – 1,73 ( $p=0,25$ ). Риск тромбоза коронарного стента у носителей мутантных аллелей по сравнению с неносителями повышен в 2,81 раза ( $p=0,00001$ ). Исходя из результатов этого метаанализа авторы сделали вывод, что около 30% больных, несмотря на прием клопидогрела, недостаточно защищены от повторных ишемических событий.

Такая вариабельность ответа на клопидогрел обусловлена особенностями его фармакокинетики: являясь пролекарством, препарат переходит в стадию активного метаболита лишь после того, как метаболизируется в печени изоферментами системы цитохрома P450. После этого метаболит связывается с P2Y<sub>12</sub>-рецепторами, необратимо подавляя их способность

взаимодействовать с АДФ. Главную роль в образовании данного метаболита играет изофермент P450 2C19, в меньшей степени участвуют другие изоферменты: 2B6, 1A2, 3A4, 3A5, 2C9 и 4F2 [12, 13]. Активность данных ферментов, в свою очередь, зависит от генетических характеристик пациента, а именно – от носительства аллелей, обуславливающих снижение функции ферментов, метаболизирующих клопидогрел. Согласно данным ранее проведенных единичных поисковых исследований (Литва [14,15], Швеция [16]), носительство аллельного варианта *CYP4F2\*3* (*rs2108622*, *Val433Met*), может влиять на антиагрегантный эффект клопидогрела, и, соответственно, на его клиническую эффективность и безопасность в стандартной дозе.

Целью настоящего исследования было изучение влияния носительства, по крайней мере, одной аллели *CYP4F2\*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) на риск развития резистентности к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

## Материал и методы

Клиническая часть исследования и оценка функциональной активности тромбоцитов проводилась на базе ГКБ №1 и ГКБ №7 Департамента здравоохранения г. Москвы. Генотипирование по *CYP4F2* проводилось на базе научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Критериями включения были: наличие ОКС с последующим ЧКВ; прием АСК в дозе 300 мг – в первый день и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг, и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг); письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были: индивидуальная непереносимость АСК или клопидогрела, активное кровотечение, обширные травмы и операции за последний месяц, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

В исследование включен 81 пациент (64 мужчины и 17 женщин) с ОКС и последующим ЧКВ. Всем больным была назначена ДАТ: АСК в дозе 300 мг – нагрузочная и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг, и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг). У 50 пациентов наблюдался ОКС с подъемом сегмента ST, и у 31 – ОКС без подъема сегмента ST. Отбор пациентов и набор биологического материала осуществлялся на 2-5 день после вмешательства. У пациентов, получавших ингибиторы гликопротеина IIb-IIIa, агрегация оце-

нивалась не ранее 5-6 дней после окончания внутривенного введения препарата. Стентирование коронарных артерий было выполнено 77 пациентам: 30 (38,9%) с лекарственным покрытием; среднее количество стентов на пациента – 1,13.

#### **Измерение остаточной активности тромбоцитов**

Для оценки функциональной активности тромбоцитов использовали венозную кровь, набранную не ранее 24 ч после ЧКВ в вакуумные пробирки объемом 2 мл с 3,2% цитратом натрия. Измерение остаточной реактивности тромбоцитов осуществлялось на тест-системе для прикроватной оценки активности тромбоцитов – VerifyNow P2Y<sub>12</sub> («Accumetrics», США). Тромбоциты под влиянием АДФ активируются и взаимодействуют с фибриногеном на микрочастицах в растворе. Чем больше выражена агглютинация, тем ниже оптическая плотность раствора. При блокаде P2Y<sub>12</sub>-рецепторов активации тромбоцитов и, следовательно, агглютинации на микрочастицах не происходит. Степень агрегации тромбоцитов выражается в единицах реакции PRU (P2Y<sub>12</sub> Reaction Units) или процентах ингибирования. Исследование проводилось в течение 1 ч (допускается проведение в течение 4 ч) после взятия образца цельной венозной крови. В ранее проведенных исследованиях были установлены границы «терапевтического окна» для P2Y<sub>12</sub>-блокаторов по данным VerifyNow P2Y<sub>12</sub>: при PRU>208 – повышается риск тромботических событий, при PRU<85 – риск кровотечений, при 85<PRU<208 – «нормальный» ответ на клопидогрел [17].

#### **Генотипирование**

Определение полиморфизмов гена CYP4F2: для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 2-5 сут после ЧКВ в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена CYP4F2 выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с помощью наборов для определения полиморфизмов гена CYP4F2 (ООО «ДНК-Технология», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Статистическая обработка результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Средние показатели представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Для установления различий категориальных показателей был применен критерий хи-квадрат Пирсона  $\chi^2$ . Для проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга применялся точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

#### **Результаты**

Распределение генотипов CYP4F2\*3 среди больных ОКС было следующим: 40 (49,4%) пациентов имели нормальный генотип (CC); 38 (46,9%) являлись носителями одной минорной аллели T, связанной со сниженным метаболизмом (генотип CT), и 3 пациента были гомозиготными по аллели T (генотип TT) (табл. 1). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2=2,79$ ;  $p=0,095$ ). Частота носительства аллельного варианта T (rs2108622, Val433Met) гена CYP4F2 статистически значимо не различалась в группе пациентов, резистентных к клопидогрелу (PRU>208), и в группе пациентов с нормальным ответом на клопидогрел (PRU<208): 36,8% против 54,8% ( $p=0,17$ ) (табл. 2). Среднее значения активности тромбоцитов (PRU) и степени ингибирования тромбоцитов (в процентах) у пациентов, имеющих аллельный вариант CYP4F2 T (rs2108622, Val433Met), и не имеющих данного аллельного варианта, также статистически значимо не различались:  $165,34\pm 51,03$  против  $174,8\pm 51,06$  ( $p=0,407$ ) и  $29,51\pm 21,59\%$  против  $27,72\pm 18,35\%$  ( $p=0,69$ ) (табл. 2).

#### **Обсуждение**

На момент проведения настоящего исследования проблеме влияния однонуклеотидного полиморфизма гена CYP4F2 на активность тромбоцитов у пациентов, принимающих клопидогрел, было посвящено относительно небольшое количество исследований, описанных в научной литературе. Поиск данных по запросу «CYP4F2 clopidogrel» в англоязычной базе данных медицинских и биологических публикаций PUBMED показал четыре исследования по сходной тематике. Исследование типа «случай-контроль», проведенное N. Kupstyte и соавт., целью которого было определение главных клинических и генетических факторов, являющихся предикторами раннего тромбоза стента, включало в себя генотипирование 487 пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) после чрескожного коронарного вмешательства; из данных пациентов 31 перенесли тромбоз стента. Каждый пациент из 487 получал клопидогрел в составе ДАТ. Статистический анализ данных генотипирования продемонстрировал, что генотип AA по полиморфному маркеру CYP4F2 G1347A, в отличие от генотипов GG и GA (относительный риск 3,532; 95% доверительный интервал 1,153–10,822), был ассоциирован с риском раннего тромбоза стента [14].

В исследовании V. Tatarunas и соавт. было изучено влияние полиморфизма гена CYP4F2 на активность тромбоцитов среди 89 больных ИБС, получающих

**Table 1. Characteristics of patients**  
**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Параметр	Все пациенты	Пациенты с PRU<208	Пациенты с PRU>208	p
Возраст, лет	63,9±10,9	63,2±11,0	66,2±10,4	0,265
Мужчины, n (%)	64 (79,0)	50 (80,6)	14 (73,7)	0,360
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,8±3,1	28,0±3,2	27,8±3,1	0,361
Нестабильная стенокардия, n (%)	10 (12,3)	9 (14,5)	1 (5,3)	
Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	50 (61,7)	35 (56,5)	15 (78,9)	0,290
Не-Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	17 (21,0)	14 (22,6)	3 (15,8)	
Инфаркт миокарда неуточненный, n (%)	4 (4,9)	4 (6,5)	0 (0,0)	
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	16 (19,8)	12 (19,4)	4 (21,1)	0,552
Артериальная гипертония, n (%)	75 (92,5)	58 (95,1)	17 (89,5)	0,340
Активное курение, n (%)	17 (21,5)	20 (0,0)	5 (26,3)	0,385
Инфаркт миокарда, n (%)	14 (17,2)	8 (12,9)	6 (31,5)	0,497
Ишемический инсульт, n (%)	5 (6,2)	4 (6,5)	1 (5,6)	0,686
ХСН II-III ФК (NYHA), n (%)	3 (3,7)	1 (1,6)	2 (10,5)	0,136
Нарушения ритма, n (%)	8 (9,9)	4 (6,5)	4 (21,1)	0,083
Тромбоз стента, n (%)	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (5,3)	0,416
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	30 (38,9)	25 (43,1)	5 (26,3)	0,331
Средний диаметр стента, мм	2,75±6,8	2,6±0,8	3,0±0,3	0,049
Средняя суммарная длина стентов на пациента, мм	25,5±5,1	26,3±10,9	22,7±6,4	0,178
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (6,2)	2 (3,2)	3 (15,8)	0,081
Диуретики, n (%)	22 (27,2)	17 (27,4)	5 (26,3)	0,588
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	80 (98,8)	62 (100)	18 (94,7)	0,235
Бета-адреноблокаторы, n (%)	71 (89,9)	54 (90,0)	17 (89,5)	0,621
Ингибиторы АПФ, n (%)	62 (76,5)	49 (79,0)	13 (68,4)	0,254
CYP4F2*3, n (%)				
CC	40 (49,4)	28 (45,2)	12 (63,2)	
CT	38 (46,9)	31 (50,0)	7 (36,8)	0,17
TT	3 (3,7)	3 (4,8)	0 (0,0)	
T(%)	27,1 %	29,8	18,4	

**Table 2. Influence of the carriage of the T allelic variant of CYP4F2\*3**  
**Таблица 2. Влияние носительства аллельного варианта T полиморфного маркера CYP4F2\*3**

Показатель, характеризующий антиагрегантный ответ на клопидогрел	Генотипы CYP4F2*3		p
	CC (n=40)	CT+TT (n=41)	
Среднее значение активности тромбоцитов, PRU	174,8 ± 51,06	165,34 ± 51,03	0,407
Степень ингибирования тромбоцитов, %	27,72 ± 18,35	29,51 ± 21,59	0,69

клопидогрел в составе ДАТ: пациенты с генотипом GA по полиморфному маркеру CYP4F2 G1347A имели достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями генотипа GG (p=0,04) или AA (p=0,01) [15]. В 2017 г. данный коллектив соавторов также опубликовал результаты нового исследования по изучению клинических и генетических факторов, оказывающих влияние на метаболизм тикагрелора и клопидогрела у пациентов,

перенесших чрескожное коронарное вмешательство. В ходе исследования было проведено генотипирование 378 пациентов после ЧКВ, оценивалась роль полиморфизмов генов CYP2C19\*2 (rs4244285) и CYP4F2 (rs2108622, rs1558139, rs3093135 и rs2074902). Статистический анализ данных генотипирования показал, что пациенты с генотипом TT по полиморфному маркеру CYP4F2 rs3093135 имели статистически значимо более низкий уровень агрега-

ции тромбоцитов ( $14,67 \pm 5,07\%$  agr) по сравнению с носителями генотипа AA ( $22,88 \pm 6,30\%$  agr;  $p=0,0004$ ) или AT ( $20,56 \pm 6,51\%$  agr;  $p=0,0126$ ) [16]. Данные исследования A. Barden и соавт., также оценивающего роль полиморфизма *CYP4F2* (27 добровольцев), позволяют предположить, что полиморфизм *CYP4F2* может быть важным фактором, влияющим на способность тромбоцитов повышать уровни эпоксиэйкозатриеновых кислот в ответ на тромбоцитическое событие, определяет их гиперреактивность [18]. В исследованиях последних десятилетий было доказано, что метаболический ответ на клопидогрел может изменяться в зависимости от активности таких изоферментов цитохрома P450, как 2C19, 3A5 и ABCB1. Несмотря на это, в персонализации терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов все еще существует недостаток биомаркеров с высокой прогностической ценностью: в ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Study) было установлено, что аллель \*2 *CYP2C19* – наиболее сильный индивидуальный фактор, который вносит свой вклад в вариабельность антитромбоцитарного ответа на прием клопидогрела, оцененного *ex vivo*, однако данный полиморфизм отвечает лишь за 5,2-12% вариаций АДФ-индуцированной агрегации [19, 20].

Таким образом, ограниченная роль *CYP2C19* позволяет предположить существование других факторов (в том числе, и фармакогенетических), обуславливающих вариабельность антитромбоцитарного действия клопидогрела. В связи с этим вектором дальнейших исследований должно стать изучение новых генов и полиморфизмов: целью нашего исследования было оценить роль полиморфизма *CYP4F2* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Неоднозначность полученных в ходе исследования данных позволяет предположить, что полиморфизм исследуемого гена может определять вариабельность не только фармакокинетики, но и фармакодинамики блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (влияние полиморфизма *CYP4F2* на антитромбоцитарное действие прасугрела не освещалось в научной

литературе, и требует изучения). Данное исследование является первой работой в России по влиянию полиморфизма *CYP4F2* на антитромбоцитарное действие клопидогрела. В исследованиях, ранее проведенных Комаровым А.Л. [21], Голуховой Е.З. [22], Мазуровым А.В. [23], Мирзаевым К.Б. [24], Галявичем А.С. [25], Сумароковым А.В. [26] оценивалась роль полиморфизма генов *CYP2C19*, *ABCB1* в нарушении антиагрегантного действия клопидогрела, и были получены противоречивые результаты.

Несмотря на то, что вариабельность метаболического ответа на клопидогрел определяется фармакогенетическими факторами, правильным подходом к персонализации терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов является создание комплексных алгоритмов, включающих клинические, демографические, лабораторные, генетические и другие особенности пациента, а не определение отдельных однонуклеотидных полиморфизмов, или учет отдельных клинических факторов.

## Заключение

Носительство аллельного варианта *CYP4F2*\*3 (*rs2108622*) не выявило статистически значимую связь с антиагрегантным эффектом клопидогрела у пациентов с ОКС, что, вероятно, связано с малым размером выборки в текущем исследовании. Исследование является пилотным проектом, это не позволяет экстраполировать результаты на более широкую популяцию больных, и диктует необходимость проведения дальнейших исследований на выборках большего размера для уточнения роли полиморфизма гена *CYP4F2* в персонализации антиагрегантной терапии клопидогрелом.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. The top 10 causes of death. Fact sheet. Updated January 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Checked by Feb 10, 20018.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236.
5. Mantelescot G, Wiviott S, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
7. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost*. 2009;102:719-27. doi: 10.1160/TH09-05-0285.
8. Voisin S, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y<sub>12</sub> reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent for the expression of P2Y<sub>12</sub> inhibition by the VerifyNow assay? Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):227-9. doi: 10.1160/TH11-01-0046.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83.
10. Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-51. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.067.
11. Mega JL, Simon T, Collet J.P. et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-30. doi: 10.1001/jama.2010.1543.
12. Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-9. doi: 10.1124/dmd.109.029132.
13. Clopidogrel. Overview PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053#tabview=tab1&subtab=31>. Checked by Feb 10, 20018.
14. Kupstyte N, Zaliunas R, Tatarunas V, et al. Effect of clinical factors and gene polymorphism of CYP2C19\*2, \*17 and CYP4F2\*3 on early stent thrombosis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(3):181-9. doi: 10.2217/pgs.14.165.
15. Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19G681 and CYP4F2G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2014;25(4):369-74. doi: 10.1097/MBC.0000000000000053.
16. Tatarunas V, Kupstyte N, Zaliunas R, et al. The impact of clinical and genetic factors on ticagrelor and clopidogrel antiplatelet therapy. *Pharmacogenomics*. 2017;18(10):969-79. doi: 10.2217/pgs-2017-0070.
17. Sibbing D, Steinhilber SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:317-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.048.
18. Beilin L, Croft K, Mori T, et al. The influence of a single nucleotide polymorphism in the CYP4F2 gene on platelet epoxyeicosatrienoic acids and platelet aggregation. Available at: <http://issfal2014.conferencespot.org/53974-ha-1.1180093/t-002-1.1181977/f-020-1.1182049/a-019-1.1182050/ap-082-1.1182054>. Checked by Feb 10, 20018.
19. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc*. 2009;302:849-57. doi: 10.1001/jama.2009.1232.
20. Hochholzer W, Trenk D., Fromm M.F. et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2427-34. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.031.
21. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Iljushenko T.A., et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? *Doktor.Ru*. 2012;6:11-19. (In Russ.) [Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012;6:11-19].
22. Goluhova E.Z., Grigorjan M.V., Rjabina M.N., et al. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Kreativnaja Kardiologija*. 2014;3:39-52. (In Russ.) [Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябина М.Н., и др. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. *Креативная Кардиология*. 2014;3:39-52].
23. Mazurek A.V., Zjurjaev I.T., Haspekova S.G., et al. Factors influencing platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome. *Ter Arkhiv*. 2014;9:83-9. (In Russ.) [Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., и др. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический Архив*. 2014;9:83-9].
24. Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V., et al. Influence of the CYP3A4 isoenzyme metabolic activity and CYP2C19 gene polymorphisms on clopidogrel antiplatelet effect in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11:344-54. (In Russ.) [Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., и др. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11:344-54].
25. Galyavich AS, Valeyeva DD, Minnetdinov RSh, et al. CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. *Kardiologija*. 2012;4:20-4. (In Russ.) [Галаявич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. *Кардиология*. 2012;4:20-4].
26. Sumarokov AV, Meshkov AN, Buryachkovskaya LI, et al. Polymorphism 416T>C of gene CYP2C9 and sensitivity to clopidogrel. *Tromboz, Gemostazirologiya*. 2014;1:53-61. (In Russ.) [Сумароков А.В., Мешков А.Н., Бурячковская Л.И., и др. Полиморфизм 416T>C гена CYP2C9 и чувствительность к клопидогрелю. *Тромбоз, Гемостазиология*. 2014;1:53-61].

### About the Authors:

**Karin B. Mirzaev** – MD, PhD, Senior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Olga D. Konova** – MD, Clinical Resident, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Elena A. Grishina** – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Department of Molecular Biological Research, Deputy Head of Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Kristina A. Ryzhikova** – MD, Junior Researcher, Department of Molecular Biological Research, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Zhannet A. Sozaeva** – Laboratory Assistant-Researcher, Department of Molecular Biological Research, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Denis A. Andreev** – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
**Mikhail Y. Gilyarov** – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
**Dmitriy A. Sychev** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

### Сведения об авторах:

**Карин Бадавиевич Мирзаев** – к.м.н., с.н.с., Научно-исследовательский центр, РМАНПО  
**Ольга Дмитриевна Конова** – клинический ординатор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО  
**Елена Анатольевна Гришина** – к.б.н., доцент, зав. отделом молекулярно-биологических исследований, зам. руководителя, Научно-исследовательский центр, РМАНПО  
**Кристина Анатольевна Рыжикова** – м.н.с., отдел молекулярно-биологических исследований, Научно-исследовательский центр, РМАНПО  
**Жаннет Алимовна Созаева** – лаборант-исследователь, отдел молекулярно-биологических исследований, Научно-исследовательский центр, РМАНПО  
**Денис Анатольевич Андреев** – д.м.н., профессор, кафедра неотложной кардиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Михаил Юрьевич Гиляров** – д.м.н., профессор, кафедра неотложной кардиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Дмитрий Алексеевич Сычев** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО