

Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства

Мацкеплишвили С. Т.¹, Прохорчук Е. Б.², Арутюнова Я. Э.¹, Кокшенева И. В.¹, Шахназарян Л. С.¹, Сандухадзе Б. Р.¹, Скрыбин К. Г.², Мелерзанов А. В.³, Бузиашвили Ю. И.¹

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН; ²Центр "Биоинженерия" РАН; ³Московский Физико-технический институт, Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи генетического полиморфизма с развитием "резистентности" к клопидогрелу у пациентов, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Обследованы 84 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым в плановом порядке проводились ЧКВ. Динамический контроль агрегационной способности тромбоцитов проводился с помощью световой агрегометрии на аппарате – 2-канальный лазерный анализатор "Biola-230LA". Проведен анализ вклада полиморфных аллелей генов: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551) в развитие недостаточного подавления агрегационной способности тромбоцитов на фоне приема стандартных доз двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия частот генотипов пациентов для полиморфизма CYP2C19 rs4244285 (2*) за счет увеличения частоты генотипов GA и AA и уменьшения частоты "дикого" генотипа GG ($X^2=11,7$ p=0,003). Отмечена ассоциация генотипа GA с развитием недостаточного

снижения степени агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг ацетилсалициловой кислоты (ОШ=6,27; 95%ДИ=1,8–21,69). При анализе других генетических полиморфизмов (CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551)) значимые различия отсутствовали.

Заключение. Степень агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих ДАТ, взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с "резистентностью" к клопидогрелу, при этом необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии, в первую очередь, определяется у лиц с полиморфизмом гена CYP2C19*2.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, резистентность, полиморфизм.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 21-25
Поступила 17/06–2013
Принята к публикации 02/07–2013

Role of genetic factors in the development of clopidogrel resistance among patients referred for percutaneous coronary interventions

Matskeplishvili S. T.¹, Prokhorchuk E. B.², Arutyunova Ya. E.¹, Koksheneva I. V.¹, Shakhnazaryan L. S.¹, Sandukhadze B. R.¹, Skryabin K. G.², Melerzanov A. V.³, Buziashvili Yu. I.¹

¹A. N. Bakoulev Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; ²Bioengineering Centre, Russian Academy of Sciences; ³Moscow Physico-Technical Institute, Moscow, Russia

Aim. To study the associations between genetic polymorphisms and the development of clopidogrel resistance in patients referred for percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. The study included 84 patients with coronary heart disease (CHD), who underwent planned PCI. Dynamic assessment of platelet aggregation was performed using light transmission aggregometry method (two-channel laser analyser Biola-230LA). The role in the development of inadequate suppression of platelet aggregation during the standard-dose dual antiplatelet therapy (DAT) was investigated for the following genes and polymorphic alleles: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, and rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480);

CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2 and rs776746); and CYP1A2 (rs762551).

Results. The two study groups demonstrated a statistically significant difference in the prevalence of CYP2C19 rs4244285 (2*) polymorphisms, with an increase in GA and AA genotypes and a reduction in the "wild" GG genotype ($X^2=11,7$; p=0,003). The GA genotype was associated with inadequate suppression of platelet aggregation in patients receiving clopidogrel (75 mg/d) and aspirin (300 mg/d; odds ratio 6,27; 95% confidence interval 1,8–21,69). No significant inter-group differences were observed for other polymorphisms (CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); and CYP1A2 (rs762551)).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (925) 838-03-58; (499) 414-77-55

e-mail: iko83@mail.ru

[Мацкеплишвили С. Т.¹ – д. м. н., с. н. с. клинико-диагностического отделения, Прохорчук Е. Б.² – д. б. н., руководитель лаборатории геномики и эпигеномики позвоночных, Арутюнова Я. Э.^{1*} – аспирант отделения, Кокшенева И. В.¹ – д. м. н., с. н. с. отделения, Шахназарян Л. С.¹ – к. м. н., врач отделения, Сандухадзе Б. Р.¹ – к. м. н., врач отделения клинико-диагностического отделения, Скрыбин К. Г.² – академик РАН и РАСХН, проф., директор, Мелерзанов А. В.³ – к. м. н. декан факультета биологической и медицинской физики, Бузиашвили Ю. И.¹ – профессор, академик РАМН, руководитель отделения, заместитель директора по научной работе].

Conclusion. The degree of platelet aggregation in patients on DAT is related to their genetic status. The assessment of genetic polymorphisms can facilitate the choice of optimal therapeutic strategies in clopidogrel-resistant patients. Patients with the CYP2C19*2 polymorphism are in particular need for an additional correction of the antiaggregant treatment scheme.

Key words: coronary heart disease, percutaneous coronary interventions, resistance, polymorphism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 21-25

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) определяет постоянное совершенствование методов лечения различных форм этой патологии. Рост эффективности интервенционных вмешательств на фоне расширения показаний к ним определяет дальнейшее внедрение их в практику здравоохранения в развитых странах мира. С тех пор, как коронарное стентирование стало входить в практику, усовершенствовалась техника процедуры, стали использоваться препараты, уменьшающие риск развития неблагоприятных последствий в пери- и послеоперационном периодах [1], а тромбоциты стали главной мишенью влияния этих лекарственных средств. Для снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, пациентам со стабильными формами ИБС после имплантации интракоронарных стентов рекомендован прием двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) – комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела.

Первая действует посредством необратимого ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) с последующим снижением образования тромбоксана А₂. Антитромбоцитарный эффект клопидогрела осуществляется в результате действия на P2U₁₂ рецепторы тромбоцитов, посредством этого предупреждается развитие целого каскада реакций, влияющих на P₂Y₁₂ рецепторы и изменяющих их аффинитет к фибриногену и фактору Виллебранда [2].

Клопидогрел является пролекарством. В его превращении в активный метаболит участвуют различные печеночные изоферменты микросомального окисления (CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4), но главным образом – цитохром CYP2C19, при этом вариант CYP2C19*1 кодирует функционально полноценный вариант белка. Накапливается все больше информации о генетической составляющей регуляции данных процессов и влиянии генетических факторов на развитие резистентности к приему клопидогрела.

Понятие “резистентность к клопидогрелу” используется для обозначения отсутствия ответа аденозиндифосфат (АДФ) -индуцированной агрегации тромбоцитов (АгТ) на фоне стандартной терапии клопидогрелом.

В связи с этим, целью исследования являлось изучение взаимосвязи генетического полиморфизма с развитием “резистентности” к клопидогрелу.

Материал и методы

Клиническая характеристика больных

Обследованы 84 пациента с ИБС, которым в плановом порядке проводились чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Срок наблюдения больных составил 6 мес. Все пациенты принимали ДАТ: стандартная схема приема – АСК 300 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут. 3–5 сут. до проведения операции стентирования коронарных артерий (КА). При недостаточном снижении степени (ст.) АгТ проводили коррекцию схемы терапии – устранение межлекарственных взаимодействий (аторвастатин, омега-3) и увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут.

Пациенты были разделены на две группы (гр.) в зависимости от ст. снижения агрегационной способности тромбоцитов в ответ на прием антиагрегантных препаратов: 1 гр. (n=34) – с недостаточной реакцией на прием стандартной схемы антиагрегантной терапии; 2 гр. (n=50) – с оптимальным ответом на прием стандартной схемы ДАТ.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов двух гр. представлена в таблице 1. По возрастным показателям, тяжести коронарной и сердечной недостаточности (СН), количеству перенесенных инфарктов миокарда (ИМ) пациенты двух гр. достоверно не различались. Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, количество пораженных КА и количество имплантированных стентов у 1 больного были сопоставимы в двух гр.

Оценка агрегационной способности тромбоцитов

АгТ оценивалась с помощью световой агрегометрии на 2х-канальном лазерном анализаторе “Viola-230LA”. При этом оценивали спонтанную АгТ, а также индуцированную 0,1, 1, и 5 моль АДФ. Понятие “резистентности к клопидогрелу” применялось при снижении АгТ менее чем на 10% от нижней границы установленной нормы: спонтанная – 1,4 у. е.; индуцированная 0,1 моль

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Клинические признаки	Гр. 1	Гр. 2
Количество пациентов (n)	34	50
Возраст, среднее (лет)	56,2 ± 2,8	58,7 ± 3,1
III–IV ФК стенокардии	100%	100%
Перенесенные ИМ в анамнезе	67%	62%
ХСН I–II ФК (NYHA)	17%	16%
КСО (мл)	68,2 ± 3,32	70,6 ± 5,32
КДО (мл)	133,2 ± 5,0	155,3 ± 15,8
ФВ	53,9 ± 1,16	52,9 ± 0,97
Количество имплантированных стентов, (среднее)	2,1 ± 0,21	1,96 ± 0,19
Артериальная гипертензия	70%	75%
Сахарный диабет	25%	22%
МФА	17%	14,8%
Заболевания почек	11%	12%
Курение	47%	43%

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КСО – конечно-диастолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, МФА – мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2

Распределение генотипов исследуемых генных полиморфизмов в двух гр. пациентов

Ген/полиморфизм	1 гр.	2 гр.	χ^2 , p	ОШ, 95% ДИ
CYP2C19 rs4244285 (2*)	GG- 21 (62%)	GG- 46 (92%)	$\chi^2=11,7$ p=0,003	нд
	GA- 12 (35%)	GA- 4 (8%)		ОШ=6,27 ДИ=1,8–21,69
	AA- 1 (3%)	AA- 0		ОШ=4,52 ДИ=0,18–114,36
CYP2C19 rs12248560 (17*)	CC-21 (62%)	CC-29 (58%)	$\chi^2=0,19$ p=0,91	нд
	CT-11 (32%)	CT-17 (34%)		нд
	TT-2 (6%)	TT-4 (8%)		нд
CYP2C19 (3*) (rs4986893)	GG-34 (100%)	GG-46 (92%)	$\chi^2=2,86$ p=0,24	нд
	GA-0	GA-3 (8%)		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2C19 (rs28399504)	AA-34 (100%)	AA-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	GA-0	GA-0		нд
	GG-0	GG-0		нд
CYP2C19 (rs56337013) (5*)	GG-34 (100%)	GG-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	GA-0	GA-0		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2C9 (rs1057910)	AA-32 (82%)	AA-43 (88%)	$\chi^2=0,53$ p=0,77	нд
	AC-6 (18%)	AC-6 (12%)		нд
	CC-0	CC-0		нд
CYP2C9 rs1057910	CC-27 (79%)	CC-38 (76%)	$\chi^2=0,73$ p=0,69	нд
	CT-7 (21%)	CT-11 (22%)		нд
	TT-0	TT-1 (2%)		нд
CYP3A4 (rs2242480)	GG-27 (79%)	GG-41 (82%)	$\chi^2=0,09$ p=0,96	нд
	GA-7 (21%)	GA-9 (8%)		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP1A2 (rs762551)	AA-17 (50%)	AA-21 (42%)	$\chi^2=0,26$ p=0,61	нд
	AC-14 (41%)	AC-25 (50%)		нд
	CC-3 (9%)	CC-4 (8%)		нд
CYP3A5 (rs776746)	GG-23 (68%)	GG-33 (66%)	$\chi^2=0,01$ p=0,9	нд
	GA-7 (21%)	GA-11 (22%)		нд
	AA-4 (11%)	AA-6 (12%)		нд
CYP3A5 (rs28365083)	CC-34 (100%)	CC-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	CA-0	CA-0		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2B6 (rs3211371)	AA-13 (38%)	AA-25 (50%)	$\chi^2=2,38$ p=0,2	нд
	GA-20 (59%)	GA-25 (50%)		нд
	GG-1 (3%)	GG-0		нд

АДФ – 1,9 у. е.; индуцированная 1,0 μ моль АДФ – 5,5 у. е.; индуцированная 5,0 μ моль АДФ – 50%.

Забор крови у всех пациентов производили из периферической вены на следующих этапах: исходно – перед проведением коронарной ангиопластики; 1 точка – через 24 ч после дилатации и имплантации стента; 2 точка – через 10 сут. после стентирования; 3, 4, 5 точки – через 1, 3, 6 мес. после эндоваскулярного вмешательства, соответственно.

Способность к образованию агрегатов малых размеров (3–100 клеток) оценивали по спонтанной АгТ и агрегации, индуцированной 0,1 и 1,0 μ моль АДФ. Способность к образованию агрегатов среднего и большого размеров (>100 клеток) оценивали в обеих гр. по агрегации, индуцированной 5,0 μ моль АДФ.

Генотипирование. Всем пациентам проведено генотипирование следующих генов: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551). дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из слюны.

В обеих гр. пациентов также учитывались разнообразные клинические факторы: артериальное давление (АД),

глюкоза крови, принимаемые препараты других фармакологических классов и т. д.

Статистический анализ. Результаты были обработаны при помощи статистической программы GraphPadInStat 7.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов в двух гр. использовали модифицированный критерий χ^2 (p) и отношения шансов (ОШ). Данные считались статистически достоверными при значении p<0,05. При ОШ=1 – ассоциации нет, при ОШ<1 имеется отрицательная ассоциация, при ОШ >1 – положительная ассоциация.

Результаты

Динамика агрегации тромбоцитов за период наблюдения в двух гр. больных

Показатели агрегационной способности тромбоцитов в двух гр. больных различались на всех этапах наблюдения, в первой они были достоверно выше. Исходно до выполнения ЧКВ: показатели спонтанной АгТ – 1,28±0,05 у. е. и 1,15±0,03 у. е. (p=0,02); на разведении 0,1 мМоль АДФ – 1,88±0,1 у. е. и 1,49±0,08 у. е. (p=0,03); на разведении 1 мМоль

АДФ – $5,11 \pm 0,3$ у. е. и $3,29 \pm 0,29$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $44,0 \pm 1,72\%$ и $32,7 \pm 1,6\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

На 2 сут. после эндоваскулярного вмешательства показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,7 \pm 0,1$ у. е. и $1,29 \pm 0,07$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,7 \pm 0,16$ у. е. и $1,81 \pm 0,11$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $6,87 \pm 0,3$ у. е. и $3,53 \pm 0,39$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $49,2 \pm 1,72\%$ и $33,6 \pm 1,5\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

На 10 сут. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,44 \pm 0,08$ у. е. и $1,14 \pm 0,04$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,7 \pm 0,16$ у. е. и $1,81 \pm 0,11$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $6,87 \pm 0,3$ у. е. и $3,33 \pm 0,39$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $43,2 \pm 1,73\%$ и $32,6 \pm 1,5\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 1 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,36 \pm 0,05$ у. е. и $1,18 \pm 0,04$ у. е. ($p=0,02$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,03 \pm 0,06$ у. е. и $1,43 \pm 0,06$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,79 \pm 0,3$ у. е. и $3,14 \pm 0,26$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $39,2 \pm 1,27\%$ и $32,9 \pm 1,52\%$ ($p=0,004$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 3 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,36 \pm 0,05$ у. е. и $1,05 \pm 0,02$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,09 \pm 0,08$ у. е. и $1,36 \pm 0,05$ у. е. ($p=0,01$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,36 \pm 0,31$ у. е. и $2,34 \pm 0,15$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $40,7 \pm 1,76\%$ и $27,9 \pm 1,9\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 6 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,32 \pm 0,07$ у. е. и $1,08 \pm 0,03$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,0 \pm 0,12$ у. е. и $1,44 \pm 0,06$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,85 \pm 0,47$ у. е. и $2,81 \pm 0,28$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $47,2 \pm 2,09\%$ и $34,5 \pm 1,88\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Анализ полиморфизма генов метаболизма клопидогрела в двух гр. больных

Распределение генотипов анализируемых полиморфизмов генов в двух гр. представлено в таблице 2. Выявлены статистически значимые различия частот генотипов для полиморфизма CYP2C19 (2*) за счет увеличения частоты генотипов GA и AA и уменьшения частоты “дикого” генотипа GG ($X^2=11,7$ $p=0,003$). Выявлена ассоциация генотипа GA с развитием недостаточного снижения ст АгТ в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг АСК (ОШ=6,27; 95% доверительный интервал (ДИ) =1,8–21,69).

При анализе других генетических полиморфизмов значимых различий между двумя гр. не выявлено.

Таким образом, ст АгТ у пациентов, получающих ДАТ, может быть взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с “резистентностью” к клопидогрелу, и необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии связана с полиморфизмом гена CYP2C19 2*.

Обсуждение

Адекватная ДАТ, состоящая из АСК и клопидогрела является основой успеха ЧКВ при ИБС. При этом АСК в дозах >75 мг 1 раз в сут. подавляет активность ЦОГ до приемлемого уровня практически у всех пациентов, в то время как эффект клопидогрела зависит от многих факторов, в первую очередь от генетического статуса пациента.

После приема *per os* ~ 50% клопидогрела быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при участии трансмембранного белка переносчика, кодируемого геном ABCB1. После этого он биотрансформируется в печени. 85% клопидогрела подвергается эстеразной инактивации и, образовав неактивное производное, которое выводится из организма с мочой и калом. Однократный прием 300 мг препарата *per os* позволяет достичь максимального эффекта через 2 ч, стабильный уровень блокады P2Y12 АДФ-рецепторов сохраняется на протяжении 48 ч. Период полувыведения составляет 7–8 ч после приема. На фоне приема суточной дозы в 75 мг максимальный эффект достигается через 4–7 сут. Его активный метаболит (15% абсорбированного препарата) SR 26334 [3] представляет собой тиольное производное, которое образуется путем двухэтапного окисления клопидогрела в гепатоцитах [4].

По данным некоторых авторов [11] лишь на 14 сут действие клопидогрела в крови полностью нивелируется. Это объясняется, вероятно, тем фактом, что клопидогрел блокирует рецепторы не только на тромбоцитах, но и на их предшественниках мегакариоцитах, срок созревания которых до момента продукции зрелых форменных элементов составляет 14 сут. При длительном (≥ 1 год) приеме клопидогрела его антиагрегантное действие не ослабевает [5].

В последние годы все шире изучается вопрос о генетически обусловленном недостаточном фармакологическом ответе на прием клопидогрела. Полученная в настоящем исследовании ассоциация функционально дефектных аллелей 2* гена CYP2C19 с недостаточным снижением ст АгТ в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг АСК согласуется с данными других исследователей [6–8].

Нарушение биоактивации клопидогрела может приводить к тому, что содержание его активного метаболита в плазме не достигает эффективной концентрации, и, как следствие, у пациентов не наблюдается никакого терапевтического эффекта [6–8, 10]. Результаты генотипирования пациентов с неадекватным снижением АгТ, полученные в ходе исследования, подтверждают гипотезу о том, что аллельные варианты гена *CYP2C19* вносят основной вклад в развитие резистентности к клопидогрелу.

Вышеуказанные наблюдения отражены в международных рекомендациях ААСФ/АНА 2012 по медицинскому применению клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, в соответствии с которыми фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19* может использоваться для выбора терапевтической стратегии (Класс рекомендаций Ib) [9].

В последние годы появились новые препараты, блокирующие P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. На сегодняшний день практическое применение получили производное тиенопиридина прасугрел и прямой конкурентный обратимый блокатор рецептора P2Y₁₂ тикагрелор. Эти лекарственные средства в значительно

большей ст, чем принятые дозы клопидогрела, угнетают АгТ и характеризуются меньшей частотой выявления больных с пониженной реакцией на лечение. Возможно, это объясняется отсутствием влияния некоторых генетических факторов. Как известно, прасугрел, являясь пролекарством, для активизации подвергается меньшему числу реакций, а значит при участии меньшего количества представителей системы цитохрома. Что касается тикагрелора, то это прямой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов, являясь активным веществом, не требует дополнительной биотрансформации [11].

Выводы

Ст АгТ у пациентов, получающих ДАТ, взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с “резистентностью” к клопидогрелу, при этом необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии (исключение возможных межлекарственных взаимодействий и увеличение дозы клопидогрела до 150 мг в сут.), в первую очередь, определяется у лиц с полиморфизмом гена *CYP2C19* 2*.

Литература

1. Fuster V. Falherapeutic intervention. *Thrombosis and Hemostasis* 1997; 78 (1): 247–55.
2. Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. Moscow “Literro” 2011; 346 p. Russian (Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. Москва “Литерро” 2011; 346 с).
3. Pavlova TV, Dupliakov DV. Outstanding issues clopidogrel with acute ischemic heart disease. Effective drug treatment in cardiology and angiology 2010; 2: 44–9. Russian (Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии 2010; 2: 44–9).
4. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450–1A. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 313–7.
5. Saw J, Madsen EH, Chan S, et al. The ELAPSE (Evaluation of Long–Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti–Inflammatory Effects) study. *JACC* 2008; 52 (23): 1826–33.
6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2C9* affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429–36.
7. Young-Hoon Jeong, MD, In-Suk Kim, Yongwhi Park, MD, et al. Carriage of Cytochrome 2C19 Polymorphism Is Associated With Risk of High Post-Treatment Platelet Reactivity on High Maintenance-Dose Clopidogrel of 150 mg/day. *JACC Intv* 2010; 3 (7): 731–41.
8. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Intv* 2011; 4: 392–402.
9. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients UF/NSTEMI (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the AACF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012; 126: 875–910.
10. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P4502C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–7.
11. Sumarokov AB, Burachkovskaya LB. The use of thienopyridines in patients with atherosclerotic lesions of the arteries. Guide for Physicians/ Moscow/ 2012; p10. Russian (Сумароков А. Б., Бурячковская Л. Б. Применение тиенопиридинов в лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий. Руководство для врачей. Москва 2012; 10 с).