

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е.С. Кропачева

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе:

Кропачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: KateKrab@list.ru

Резюме

В обзоре отражены основные исследования, посвященные изучению генетических мишеней индивидуальной вариабельности лекарственного ответа на антитромботические препараты. В первой части отражены исследования, посвященные изучению генов, кодирующие субъединицы тромбоцитарных рецепторов, изучавшиеся в ассоциации возможного недостаточного эффекта ацетилсалициловой кислоты, а также белков-транспортеров и аллельных вариантов со сниженной функциональной активностью CYP450, с наличием которых ассоциируется недостаточный эффект на терапию клопидогрелом. Во второй части рассмотрены полиморфизмы, определяющие индивидуальную дозу и риск кровотечений на фоне чрезмерной гипокоагуляции у пациентов, принимающих варфарин. Также представлены современные данные, посвященные изучению генетически-обусловленных индивидуальных реакций на прием новых ингибиторов P2Y12-ингибиторов (prasugrel и ticagrelor) и прямых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: антитромботические препараты, фармакогенетика, генотипирование, клопидогрел, варфарин, CYP450

Для цитирования: Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 115-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

PHARMACOGENETICS OF ANTITHROMBOTIC DRUGS: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

Ekaterina S. Kropacheva

Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15a 3ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552

Author credentials:

Kropacheva Ekaterina Stanislavovna, Cand. of Sci. (Med), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (495) 150-44-19; e-mail: KateKrab@list.ru

Abstract

The review deals with the main trials devoted to the study of genetic markers of individual variability in drug response to antithrombotic agents. The first part describes the studies of the genes encoding the platelet receptor subunits studied in the association of the possible insufficient effect of acetylsalicylic acid, and transporter proteins and allelic variants with reduced CYP450 functional activity, which are associated with insufficient effect on clopidogrel therapy. The second part considers polymorphisms that determine the individual dose and the risk of bleeding due to excessive hypocoagulation in patients taking warfarin. It also presents current data on the study of genetically determined individual reactions to the new inhibitors: P2Y12 inhibitors (prasugrel and ticagrelor) and direct oral anticoagulants.

Keywords: antithrombotic drugs, pharmacogenetics, genotyping, clopidogrel, warfarin, CYP450

For citing: Kropacheva E.S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Atherothrombosis*. 2018; 2:115-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

Основное требование к оптимальной антиромботической терапии – соблюдение баланса между эффективным подавлением системы свертывания крови и риском кровотечений [1–4]. Индивидуальная вариабельность лекарственного ответа от субтерапевтических концентраций, снижающих эффективность, до возрастания риска кровотечений при повышении концентрации лекарства, усложняет лечение. На лекарственный ответ оказывают влияние как клинические факторы, такие как возраст, пол, функция почек и печени, сопутствующая терапия, так и генетические, степень влияния которых широко варьируется для различных препаратов.

Фармакогенетика – относительно новая, но динамично развивающаяся область медицины, которая изучает изменения отдельных генов, влияющих на лекарственный ответ. Генетические полиморфизмы могут влиять на различные фармакологические реакции: абсорбцию, распределение, метаболизм. Генотипирование чувствительности к лекарственным веществам проводится методами, основанными на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР позволяет добиться значительного увеличения даже небольших концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК), полученных при взятии и выделении ДНК из биологического материала. Принцип использования ПЦР базируется на амплификации *in vitro* заданных фрагментов ДНК с полностью или частично известной последовательностью с использованием праймеров – искусственно синтезированных олигонуклеотидов, идентичных соответствующим участкам ДНК-мишени. Принципиальным для проведения генотипирования чувствительности к лекарственным веществам является проведение ПЦР в режиме реального времени.

Выполнение генетических исследований в настоящее время перестало быть объектом сугубо фундаментальной науки. Понимание

генетических факторов, лежащих в основе индивидуального ответа на лекарственное средство, дает клиницистам надежду на возможность персонализации терапии и минимизации риска побочных действий. Сформулированы основные постулаты, отражающие современную позицию в отношении обоснованности фармакогенетических исследований и требований к внедрению их в клиническую практику (табл. 1) [5].

Предпосылками к внедрению фармакогенетического подхода к назначению антиромботических препаратов является в первую очередь длительность лечения, во-вторых, кровотечение как основное побочное действие, а также повышение риска тромботических событий при недостаточном эффекте терапии. Но для того чтобы научные изыскания стали объектом практического применения, необходимо, чтобы преимущества применения лекарственного средства с использованием результатов фармакогенетического теста были доказаны результатами клинических исследований.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Несмотря на проводимую антиромботическую терапию, около 9% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) переносят повторное обострение ишемической болезни сердца (ИБС) в течение первого года лечения [6]. Одной из причин может быть недостаточное блокирование реактивности тромбоцитов, несмотря на постоянную терапию антиагрегантами. Больные, получающие антиагрегантные препараты, демонстрируют различную степень лабораторного подавления активности тромбоцитов. Вопрос о наличии «лабораторной резистентности» к антиагрегантам изучается в течение длительного времени [7–10]. Однако до сих пор нет согласия о едином определении резистентности и ее количественных критериях, а также не определен тест с наилучшей предсказательной

ТАБЛИЦА 1. Необходимость фармакогенетического исследования и требования к внедрению его в практику [5]

TABLE 1. Necessity in pharmacogenetic study and requirements for its implementation in practice [5]

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НЕОБХОДИМО	ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ
При применении ЛС с узким терапевтическим диапазоном	Наличие выраженной связи между выявляемым аллелем и развитием нежелательных лекарственных реакций
При применении ЛС со значимыми побочными действиями	Выявляемый аллель должен встречаться в популяции не < 1%
При применении у пациентов из групп риска развития НЛР	Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста
При длительном применении ЛС	Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом
При отсутствии или ограниченности альтернативного лечения	

Примечание: ЛС – лекарственное средство, НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

значимостью, ставший бы «золотым стандартом». Также остается неясным, насколько лабораторная резистентность может быть ответственной за клинические неудачи лечения [7]. Все это предрекло поиск генетических аспектов недостаточного лекарственного ответа на антиагрегантные препараты.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А₂ – одного из основных индукторов агрегации тромбоцитов. Несмотря на длительный опыт использования АСК в качестве профилактики сердечно-сосудистых событий, вопрос о недостаточном ответе на АСК остается дискуссионным. «Недостаточный эффект» на терапию аспирином обусловлен множеством факторов, и в первую очередь клинической тяжестью больного. С точки зрения фармакогенетики причинами вариабельности ответа на АСК могут выступать различные гены, кодирующие циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу –2 (PTGS1, PTGS2), субъединицы тромбоцитарных рецепторов

(ITGB3, ITGA2), а также рецепторы гликопротеидов GPIIb/IIIa, изученные в исследованиях [11–23]. Общим ограничением подобных исследований является небольшой объем выборки, низкая воспроизводимость результатов, а также отсутствие единого определения «резистентности к аспирину», что не позволяет сопоставлять результаты.

Циклооксигеназа-1 Исследования влияния полиморфизма гена PTGS1, кодирующего циклооксигеназу-1, были изучены в ряде достаточно разнородных исследований, объединенный анализ которых не показал ассоциации ответа на АСК с полиморфизмом гена PTGS1 [11–14].

Циклооксигеназа-2 Несмотря на то что степень ингибирования ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой в 170 раз больше, чем ЦОГ-2, полиморфизмы последней изучались как потенциальная причина вариабельности ответа на АСК. Полученные данные носили противоречивый характер, демонстрируя как снижение [15–16], так и повышение риска [17–18] сердечно-сосудистых событий. Объединенный анализ, включивший почти 50 тыс. пациентов, показал снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

у носителей аллеля rs20417C, принимавших АСК [19].

ITGA2

Однонуклеотидный полиморфизм 807Т в гене ITGA2, кодирующий мембранный гликопротеин Ia/IIa (называемый также интегрин α^2/β_1), ассоциировался с высоким уровнем экспрессии гена, что не имело достоверного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих АСК после ОКС, перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки [20].

PEAR1

Полиморфизм rs12041331 гена PEAR1, копирующего эндотелиальный рецептор агрегации тромбоцитов, ассоциировался со сниженной агрегацией тромбоцитов в небольшом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах [21]. Анализ базы данных 3449 больных стабильной ИБС, получающих АСК, показал отсутствие связи между указанным полиморфизмом и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

Рецептор GP IIb/IIIa

Рецепторы GP IIb/IIIa играют ключевую роль в агрегации тромбоцитов. Субъединица IIIa кодируется геном ITGB3. Исследования [12,14, 22–23] показали связь между полиморфизмами P1A1/A2 в гене рецептора гликопротеина IIIa и эффектом АСК, но только при оценке подобного у здоровых лиц, при исследовании же больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями этот эффект был статистически незначимым.

Таким образом, фармакогенетическая изменчивость описанных генов не имеет достоверной связи с антитромбоцитарной эффективностью ацетилсалициловой кислоты. Особенностью АСК является ее быстрая всасываемость и необратимая блокада ЦОГ-1 в тромбоцитах уже в низких дозах ≤ 100 мг. Важно, что АСК остается единственным препаратом, рекомендованным для длительной вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений,

в связи с чем исследования генетической резистентности к аспирину не имеет практического значения.

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Механизм действия тиенопиридиновых производных, к которым относятся клопидогрел и прасугрел, заключается в ингибировании АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых рецепторов P2Y₁₂.

КЛОПИДОГРЕЛ

Клопидогрел является пролекарством, его антитромбоцитарное действие является наименее предсказуемым из-за сложного метаболизма.

Абсорбция

Абсорбция клопидогрела происходит с участием Р-гликопротеина, который кодируется геном ABCB1. Генотип ТТ гена ABCB1 (в позиции 3435) приводит к снижению всасывания препарата по сравнению с генотипом СС [24]. Исследования, описывающие влияние указанного полиморфизма на активность тромбоцитов, неоднозначны [24–29]. Данные французского регистра FAST-MI продемонстрировали увеличение частоты неблагоприятных событий у носителей полиморфного аллеля по сравнению с генотипом СС [25], так же как и исследование Simon с соавт. [26] Однако эти данные не воспроизводились в метаанализе [27], включившем в себя более 19000 пациентов, где не было показано влияния полиморфизма гена ABCB1 на развитие клинических исходов (инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт).

После абсорбции клопидогрела в кишечнике около 85% препарата инактивируется эстеразами печени, а дальше для превращения его в активный метаболит, необратимо блокирующего АДФ-индуцированную агрегацию, требуется двухэтапная биотрансформация с участием ферментов CYP2C19, CYP2B6 и CYP1A2 на первом этапе превращений и CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 и PON1 на втором этапе [28]. Практически все эти ферменты

имеют генетические варианты с высокой и низкой активностью.

CYP2C19

Существует, по крайней мере, 8 аллельных вариантов CYP2C19 – основного фермента биотрансформации клопидогрела [30]. Ассоциация носительства аллельных вариантов CYP2C19, ответственных за ослабленный метаболизм клопидогрела, с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была продемонстрирована в исследованиях [29–34]. Наряду с лабораторным подтверждением недостаточного подавления активности тромбоцитов у носителей полиморфных аллелей исследованием TRITON-TIMI 38 [35], было продемонстрировано достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. тромбоза стента у больных с ОКБ. Исследования после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) также подтвердили значимость полиморфизма в отношении развития осложнений [25, 31–32, 36].

Принимая во внимание тот факт, что клопидогрел является пролекарством, подвергающимся сложному метаболизму, логичным представлялось оценить возможность преодоления недостаточного подавления реактивности тромбоцитов за счет увеличения дозы препарата. Подобный подход изучался в рамках исследований GRAVITAS [37] и ARCTIC-GENE study [38]. Оба исследования сравнивали высокую дозу клопидогрела против стандартной у больных, подвергаемых ЧКВ, и не показали разницы в развитии сердечно-сосудистых событий к окончанию периода наблюдения, составившего 6 месяцев в исследовании GRAVITAS, и 1 год в исследовании ARCTIC-GENE study.

Помимо аллельных вариантов, ответственных за ослабление эффекта клопидогрела, был выявлен полиморфизм CYP2C19*17, гомозиготный вариант которого ассоциировался с повышением риска кровотечений [39–42]. Возможно, однако, что для данного аллельного варианта

имеет значение этническая принадлежность. Так, проведенный в 2017 г. метаанализ Huang [42], включивший более 14000 пациентов, показал, что при достоверном влиянии аллельного варианта *17 на риск кровотечений среди пациентов европеоидной расы данная ассоциация не была статистически достоверной.

CYP3A4

CYP3A4 – важный фермент системы CYP450, с участием которого метаболизируют до 50% всех лекарственных средств. В настоящее время описаны 22 генетических полиморфизма, большинство из которых не имеет принципиального клинического значения в активности фермента. Для клопидогрела наиболее изучены аллельные варианты 3A4*1B, 3A4*1G, 3A4*3C, 3A4*18 и 3A4*22 [43–45]. Однако данные работы отличались немногочисленностью выборки и большой вариабельностью полученных результатов, в связи с чем не имеют большого клинического значения.

CYP3A5

Данный полиморфизм был изучен в крайне небольших работах, среди неоднозначных результатов которых в том числе было показано неблагоприятное влияние полиморфных аллельных вариантов CYP3A5 на прогноз больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [46].

PON1

Параоксоназа 1, кодирующая эстеразы печени и принимающая участие в биотрансформации клопидогрела, имеет на сегодняшний день два описанных аллельных варианта – rs662 (Q192R) и rs854560 (L55M). Полученные в настоящее время данные носят противоречивый характер [47–49], демонстрируя ассоциацию полиморфизма с недостаточным подавлением функции тромбоцитов при отсутствии влияния на развитие исходов, в том числе и при попытке преодолеть высокую остаточную реактивность тромбоцитов увеличением дозы клопидогрела до 600 мг [49]. В то же время в исследовании [50], оценивавшем на основании повторной

коронароангиографии проходимость стента после ОКС у 504 больных, аллельный вариант Q192R показал себя независимым предиктором рестеноза.

Таким образом, в настоящее время является определенным, что у больных, получающих клопидогрел в стандартной дозировке, носительство аллельных вариантов CYP 450 со сниженной функциональной активностью ассоциируется со снижением содержания активного метаболита, уменьшением подавления функции тромбоцитов и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента. При этом увеличение дозы клопидогрела по данным рандомизированных исследований не приводит к улучшению прогноза.

Выступая против рутинной оценки чувствительности к клопидогрелу и персонализации на этом основании антитромбоцитарной терапии, в 2010 г. эксперты АССР обращали внимание на возможность выполнения генотипирования при проведении ЧКВ у больных высокого риска. Однако появление новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов поставили в этом вопросе точку. В настоящее время позиция экспертов выражена в том, что у больных с ОКС следует отдавать предпочтение новым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов, а больным, подвергаемым плановым ЧКВ, показана терапия клопидогрелом в стандартной дозировке и проведение генотипирования им не показано.

ПРАСУГРЕЛ

Прасугрел, являющийся антагонистом P2Y₁₂-рецепторов, представляет собой препарат с достаточно простым метаболизмом, он хорошо всасывается из кишечника и достигает максимальной концентрации менее чем через 1 час. В отличие от клопидогрела, по результатам исследования TRITON-TIMI, аллельные варианты гена ABCB1, кодирующего Р-гликопротеин, не оказывают влияния на клинические исходы у больных, получающих прасугрел [37].

После всасывания прасугрел подвергается гидролизу в кишечнике, с дальнейшей биотрансформацией с участием двух изоферментов: CYP2B6 и CYP3A4. В рамках исследования TRITON-TIMI было проведено генотипирование 1466 больных, при этом влияние аллельных вариантов CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A5 на реактивность тромбоцитов не была продемонстрирована [35].

Интересным представляется небольшое исследование [51], показавшее, что носительство аллельного варианта 2C19*17 у пациентов, подвергнутых ЧКВ в связи с ОКС, принимавших прасугрел, сопровождалось повышением риска кровотечений. Однако исследование включило в себя немногим больше 200 пациентов, а в крупном исследовании TRITON-TIMI анализ аллельных вариантов CYP2C19*17 не проводился.

PON 1 В рамках исследования TRITON-TIMI была проведена оценка генотипа PON1 (параоксоназы1) у пациентов, получающих прасугрел. Влияния аллельного варианта Q192R (rs662 A>G) на конечные точки, включая тромбоз стента, показано не было [35].

PEAR 1 Генетическое исследование двух локусов гена PEARL 1 (от rs3737224 до rs822442 и от rs1214331 до rs12566888), выполненное у 36 здоровых добровольцев после приема 10 мг прасугрела, показало высокую остаточную реактивность тромбоцитов, измеренную с помощью теста VeriFyNow. Однако данные этой небольшой поисковой работы неправомерно экстраполировать на всю популяцию [52]. Тем не менее в 2018 г. было проведено исследование, включившее 582 больных, подвергнутых ЧКВ, как в плановом порядке, так и в связи с развитием ОКС, получавших двойную антиагрегантную терапию с использованием всех классов ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов. Проведенное исследование выявило достоверную ассоциацию гомозиготного полиморфизма PEAR1 rs2768759 с развитием первичной конечной точки, включавшей в себя

смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Однако ассоциация с приемом препаратов и оценка эффекта каждого из них на функцию тромбоцитов не изучались [53].

ТИКАГРЕЛОР

Тикагрелор является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецепторов к АДФ. Не взаимодействуя непосредственно с местом связывания самого АДФ, тикагрелор предотвращает передачу сигнала через P2Y₁₂-рецептор. Тикагрелор быстро абсорбируется и достигает пика своей концентрации в плазме через 90 минут.

В рамках исследования PLATO была проведена оценка влияния полиморфизмов в генах ABCB1 и CYP2C19 на эффективность терапии тикагрелором, при этом частота развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) через 12 месяцев лечения не зависела от носительства аллельных вариантов [54].

Оценка влияния полиморфизмов гена CYP2C19 также была оценена в исследованиях ONSET/OFFSET и RESPOND, подтвердивших преимущество тикагрелора перед клопидогрелом, независимо от генотипа CYP2C19 [55].

Тикагрелор преимущественно метаболизирует при участии фермента CYP3A4, при этом антитромбоцитарным действием обладает и сам тикагрелор, и его главный метаболит AR-C124910XX. В работе [56] влияния полиморфизма гена CYP3A4 на эффективность терапии тикагрелором выявлено не было.

В дополнение к уже известным работам, изучавшим фармакогенетику тикагрелора в небольшом исследовании [57], включившем больных со стабильными проявления атеросклероза, получавших терапию тикагрелором, не было выявлено влияния на его фармакодинамический эффект однонуклеотидных замен в генах P2Y₁₂, P2Y₁ и ITGB3.

Таким образом, взятые вместе результаты перечисленных исследований подтверждают

что индивидуальные реакции на прием новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel и тикагрелор) менее подвержены влиянию генетических полиморфизмов, чем клопидогрел, что в сочетании с выявленными клиническими преимуществами нашло отражение в рекомендациях, отдающих им предпочтение при лечении больных с ОКС.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ВАРФАРИН

Варфарин по-прежнему остается одним из самых широко назначаемых антикоагулянтов, а в ряде случаев его назначение не имеет альтернативы. Доза варфарина подбирается индивидуально под контролем МНО, и наиболее уязвимым с точки зрения безопасности является начало лечения. Несмотря на длительный клинический опыт, основной сложностью терапии варфарином для практического здравоохранения является узкое терапевтическое окно и большие межиндивидуальные вариации лекарственного ответа, что, несомненно, связано с сопутствующей терапией, диетой и основными клиническими характеристиками пациента. Однако в настоящее время определено, что доза варфарина детерминирована генетически. Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 CYP2C9, а молекулой-мишенью является витамин К-эпоксидредуктазный комплекс (VKORC₁).

CYP2C9

Варфарин представляет собой рацематическую смесь S- и R-энантиомеров. При этом S-варфарин окисляется под действием CYP2C9, а R-энантиомер – с участием CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Антикоагулянтная активность S-варфарина в 5 раз выше активности R-варфарина, поэтому именно активность CYP2C9 определяет скорость биотрансформации варфарина.

Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит

к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению его концентрации в плазме крови и ассоциируется с низкой поддерживающей дозой варфарина, чрезмерной гипокоагуляцией и повышением риска кровотечений [58–64].

Частота носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди пациентов, получающих варфарин, по данным исследований, проведенных на различных этнических группах, составляет около 15–20% [58, 61–63, 65]. Наибольшая частота кровотечений при терапии варфарином отмечается в начале терапии. Очевидно, что использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 чревато развитием чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений, что обусловлено тем, что таким пациентам требуется гораздо меньшая насыщающая и поддерживающая доза [57–64].

В 2005 году были опубликованы данные метаанализа Sanderson S. [65], включившего 11 исследований, посвященных изучению влияния носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на терапию варфарином. Суточная доза варфарина снижалась на 17% для аллельных вариантов CYP2C9*2 и на 37% для аллельных вариантов CYP2C9*3. Частота кровотечений увеличивалась в 1,91 раза при носительстве одного и в 2,26 раза при носительстве двух «медленных» аллелей.

VKORC1

Поиск полиморфизмов в промоторной зоне гена, кодирующего VKORC1, позволил выделить две группы гаплотипов: низких и высоких доз варфарина. В исследовании [66] показано, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что объясняет потребность в низких дозах варфарина у этой категории пациентов. У пациентов с генотипом GG наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии

гена, кодирующего VKORC1, приводит к тому, что эти пациенты нуждаются в более высоких поддерживающих дозах варфарина. Наряду с зависимостью дозы варфарина от генотипа VKORC1, была показана достоверная ассоциация аллельных вариантов AA/AG VKORC1 с развитием чрезмерной антикоагуляции и повышенным риском кровотечений [64, 66–69].

CYP4F2

Полученные данные исследований [70–73] свидетельствуют о том, что носительство варианта TT гена CYP4F21297C>T (rs2108622) приводит к необходимости увеличения дозы варфарина, однако степень влияния данного фермента определяет разницу не более чем в 10–20% по сравнению с вариантом CC.

Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина

В 2007 году организация FDA (Food and Drug Administration) одобрила внесение поправки к инструкции по применению варфарина о том, что в случае носительства аллельных вариантов CYP2C9*2/CYP2C9*3 или генотипа AA/GA по VKORC1 стартовая доза варфарина должна быть уменьшена. А в 2010 г. в листовку к препарата были внесены дополнения о существовании фармакогенетического подхода к дозированию варфарина.

Гипотезой, положенной в основу целесообразности фармакогенетического подхода, было уменьшение числа кровотечений и сокращение периода времени, необходимого для достижения стабильных целевых значений МНО за счет исключения развития чрезмерной гипокоагуляции у больных – «носителей медленных аллелей», у которых стандартная насыщающая доза варфарина заведомо больше терапевтической.

Еще в 2009 г. было опубликовано исследование [74], показавшее, что применение фармакогенетического тестирования позволяет уменьшить время подбора дозы варфарина для достижения целевого уровня МНО. В исследовании

[75] было показано, что применение фармакогенетического подхода позволяет в 5 раз снизить частоту кровотечений при применении варфарина, подобные результаты были воспроизведены в метаанализе 2015 г. [76].

Однако крупными исследованиями не было выявлено преимуществ фармакогенетического подхода в отношении развития конечных точек (смерть, тромбоэмболии, кровотечения) [77, 78]. Тем не менее в рамках исследования ENGAGE AF было проведено отдельное сравнение пациентов-носителей «полиморфных аллелей», получавших варфарин. Данный субанализ показал сопоставимость профиля безопасности эдоксбана и варфарина, у больных, не являющихся носителями «медленных мутантных аллелей», в то время как у пациентов, носителей генотипа CYP2*2/CYP2*3, число кровотечений достоверно отличалось от обеих описанных выше подгрупп. Это дало авторам возможность высказать предположение, что проведение генотипирования может быть полезным в выявлении больных, у которых будет трудно достичь целевых значений МНО, и поэтому таким пациентам надо сразу назначать прямые пероральные антикоагулянты [79].

Резистентность к варфарину

Среди возможных целей генетических исследований рассматривалась возможность выявления причин резистентности к варфарину, состояния, когда для достижения целевых значений МНО требуется суточная доза ≥ 20 мг. Наиболее часто явления «резистентности» можно объяснить отсутствием приверженности лечению, приемом высоких доз витамина К1 или лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP 2C9. Истинная фармакодинамическая резистентность встречается очень редко – по данным специализированных клиник ее частота не превышает 1%.

Потенциальным фармакодинамическим механизмом, лежащим в основе резистентности к варфарину, может быть полиморфизм гена VKORC1. В работе [70] описан ряд несинонимичных замен в гене VKORC1, ответственных

за развитие резистентности к варфарину. В специальной литературе и интернете описаны единичные пациенты, которых можно отнести к резистентным к варфарину [71, до 82]. Проведение секвенирования гена VKORC1, вероятно, поможет ответить на этот вопрос, но данная методика представляет собой сложный и дорогостоящий метод. Поэтому на настоящий момент генотипирование не может выявить причины «резистентности» к варфарину.

Таким образом, несмотря на полученные результаты, позиция экспертов однозначно против рутинного генотипирования всех пациентов перед назначением варфарина. Среди возможных объяснений – отсутствие достоверного влияния на жесткие клинические конечные точки (смертность, тромбоэмболии, кровотечения), по данным рандомизированных исследований, а также высокая стоимость фармакогенетического тестирования, не покрываемая медицинским страхованием. Но самое главное это то, что при условии хорошо организованной системы патронажа генетическое тестирование, вероятно, не принесет дополнительной пользы. Ответить на вопрос о генетически-обусловленных причинах «резистентности» к варфарину в настоящее время генотипирование не может.

ПРЯМЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ДАБИГАТРАН

Прямой ингибитор тромбина дабигатрана этаксилат быстро абсорбируется из кишечника (с участием Р-гликопротеина), после чего подвергается гидролизу в активный дабигатран с помощью кишечных и печеночных карбоксилэстераз. Метаболизм дабигатрана происходит без участия ферментов системы CYP450, что должно минимизировать клинически значимые взаимодействия с другими препаратами, чья биотрансформация также связана с изоферментами P450.

В рамках исследования RE-LY 2944 пациента были генотипированы, включая ген кишечного

транспортера ABCB1 Р-гликопротеина и два полиморфизма CES1 [83]. Минорный аллель rs4148738 ABCB1 способствовал повышению концентрации дабигатрана на 12%. Полиморфизм rs2244613p (найденный, по крайней мере, у 32,8% больных) ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана на 15% и ассоциировался со снижением риска всех кровотечений, без статистически достоверной разницы при оценке больших кровотечений. Наличие минорных аллелей rs4148738 ABCB1 и rs8192935 CES1 не приводили к клинически значимым изменениям частоты ишемических и геморрагических событий [83]. Тем не менее небольшие работы выявили повышение концентрации дабигатрана у больных – носителей аллельного варианта CES1 SNP rs8192935 [84], а также ассоциацию аллельного варианта rs1045642 гена ABCB1 с развитием кровотечений у больных после замены коленного сустава [85].

Таким образом, вопрос о влиянии аллельных вариантов ABCB1 и CES1 на безопасность терапии дабигатраном, возможно, требует дальнейшего изучения.

РИВАРОКСАБАН

Абсорбция и экскреция из кишечника и почечных канальцев ривароксабана регулируется Р-гликопротеином и трансмембранным белком BCRP (breast cancer resistance protein). Две трети препарата метаболизируются с помощью фермента CYP3A4/3A5 и CYP2J2 [86].

Исследований влияния аллельных вариантов ABCB1, ABCG2, кодирующего трансмембранный белок BCRP, а также изоферментов CYP3A4 и CYP2J2 у пациентов, принимающих ривароксабан, не проводилось.

АПИКСАБАН

Апиксабан широко абсорбируется из кишечника с участием Р-гликопротеина и трансмембранного белка BCRP и связывается с белками плазмы. Метаболизм апиксабана осуществляется

преимущественно с участием изоферментов CYP3A4/A5, в меньшей степени – CYP1A2 и CYP2J2 [86]. Систематических исследований фармакогенетики апиксабана нет. Тем не менее описаны три аллельные варианты фермента SULT1A1 (SULT1A1*1, SULT1A1*2, SULT1A1*3), ответственного за конъюгирование о-деметилапиксабана, основного метаболита апиксабана, роль которых пока остается неясной [87].

ЭДОКСАБАН

Кишечная абсорбция эдоксабана происходит при участии Р-гликопротеина. Большая часть эдоксабана экскретируется почками также с участием Р-гликопротеина. Учитывая крайне небольшой процент препарата (<4%), метаболизирующегося цитохромами, вероятность их генетических влияний на фармакодинамику крайне мала, хотя подобных исследований не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие фармакогенетика из области фундаментальных знаний шагнула с клиническую практику, что связано как с повышением доступности генетических исследований, так и со снижением их стоимости. Но в реальности генетические исследования постигла неудача. Оценка чувствительности к ацетилсалициловой кислоте не рекомендуется из-за отсутствия клинической значимости «резистентности к аспирину». Рутинная оценка чувствительности к клопидогрелу и варфарину, несмотря на выявленные генетические доминанты, определяющие индивидуальный лекарственный ответ, не рекомендована.

Тем не менее понимание генетических механизмов индивидуальной вариабельности ответа на лекарственное средство стали предпосылками создания новых препаратов, чьим несомненным достоинством является их малая приверженность влиянию

генетических изменений. Актуальность фармакогенетике придают недавние достижения в области геной инженерии, что в сочетании

с накопленными клиническими данными позволяет двигаться в сторону персонафицированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2018 January 7; 39(Issue 2): 119–177.
- ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2018 January 14; 39(Issue 3): 213–260.
- Диагностика и лечение Фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012. 112 с./
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e637S–68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid:22315274.
- Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2001; 1: 3-10 [Sychev D.A. Guidelines for pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2001; 1: 3-10.] (In Russ).
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003 Jan; 2(1): 15-28.
- Braunwald E., Angiolillo D., Bates E., et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol*, 2008 Mar; 31(3 Suppl 1):I10-6. doi: 10.1002/clc.20361.
- Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L., et al Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2009 Feb; 30(4):426-35.
- Lordkipanidzé M., Pharand C., Schampaert E. et al A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2007 Jul; 28(14): 1702-8. Epub 2007 Jun 14.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Mar 19; 41(6): 961-5.
- Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Oct; 3(10): 2340-5. Epub 2005 Sep 9.
- Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Aug; 66(2): 222-32. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x. Epub 2008 Apr 22.
- Voorra D., Horton J., Shah S.H., et al. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *Am. Heart J.* 2011 Jul; 162(1): 166-72.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.026.
- Weng Z., Li X., Li Y., et al The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 14; 8(11): e78093. doi: 10.1371/journal.pone.0078093. eCollection 2013.
- Cipollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in *Atherothrombosis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 Feb; 24(2): 246-55. Epub 2003 Oct 30.
- Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A et al Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013 Jan; 35(1):95-9. doi: 10.1007/s11239-012-0777-8.
- Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2

- inhibitors. *JAMA*. 2001 Aug 22-29; 286(8): 954-9.
18. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3; 332(7553): 1302-8.
 19. Ross S., Eikelboom J., Anand S.S. et al Association of cyclooxygenase-2 genetic variant with cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2014 Sep 1; 35(33): 2242-8a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu168. Epub 2014 May 5.
 20. Kunicki T.J., Williams S.A., Nugent D.J., et al. Lack of association between aspirin responsiveness and seven candidate gene haplotypes in patients with symptomatic vascular disease. *Thromb. Haemost.* 2009 Jan; 101(1): 123-33.
 21. Backman J.D., Yerges-Armstrong L.M., Horenstein R.B. et al. Prospective Evaluation of Genetic Variation in Platelet Endothelial Aggregation Receptor 1 Reveals Aspirin-Dependent Effects on Platelet Aggregation Pathways. *Clin. Transl. Sci*. 2017 Mar; 10(2): 102-109. doi: 10.1111/cts.12438. Epub 2017 Jan 11.
 22. O'Connor C.T., Kiernan T.J., Ya B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab. Toxicol*. 2017 Jul; 13(7): 725-739. doi: 10.1080/17425255.2017.1338274. Epub 2017 Jun 13.
 23. Spiewak M., Małek Ł.A., Kostrzewa G., et al. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2009 Aug; 67(8): 827-34.
 24. Wang X.Q., Shen C.L., Wang B.N. et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome. *Gene*. 2015 Mar 10; 558(2): 200-7. doi: 10.1016/j.gene.2014.12.051. Epub 2014 Dec 24.
 25. Calderón-Cruz B., Rodríguez-Galván K., Manzo-Francisco L.A., et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res*. 2015 Nov; 136(5): 894-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.025. Epub 2015 Sep 4.
 26. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 363-75. doi: 10.1056/NEJMoa0808227. Epub 2008 Dec 22.
 27. Hou X., Han W., Gan Q. et al. CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms correlate with the recurrence of ischemic cardiovascular adverse events after clopidogrel treatment. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jun; 32(5): e22369. doi: 10.1002/jcla.22369. Epub 2018 Feb 4.
 28. Singh M., Shah T., Adigopula S., et al. CYP2C19*2/ABCB1-C3435T polymorphism and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients on clopidogrel: is clinical testing helpful? *Indian Heart J*. 2012 Jul-Aug; 64(4): 341-52. doi: 10.1016/j.ihj.2012.06.003. Epub 2012 Jun 21.
 29. Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Jul; 20(7): 463-5. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385420.
 30. Strom C.M., Goos D., Crossley B., et al. Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genet. Med*. 2012 Jan; 14(1): 95-100. doi: 10.1038/gim.0b013e3182329870. Epub 2011 Oct 7.
 31. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P., et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition afterloading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006 Nov 7; 48(9): 1742-50. Epub 2006 Oct 17.
 32. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A., et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007 Jun 19; 49(24): 2312-7. Epub 2007 Jun 4.
 33. Viviani Anselmi C., Briguori C., Roncarati R. et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Nov; 6(11): 1166-75. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.010.
 34. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008 May 20; 51(20): 1925-34. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.056.
 35. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic

- analysis. *Lancet*. 2010 Oct 16; 376(9749): 1312-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.
36. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., et al Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24; 373(9660): 309-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0. Epub 2008 Dec 26.
 37. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011 Mar 16; 305(11): 1097-105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
 38. Collet J.P., Hulot J.S., Cuisset T. et al Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015 Nov; 71(11): 1315-24. doi: 10.1007/s00228-015-1917-9. Epub 2015 Aug 13.
 39. Galeazzi R., Olivieri F., Spazzafumo L., et al. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Drugs Aging*. 2018; 35(7): 649-656. doi:10.1007/s40266-018-0555-1.
 40. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010 Feb 2; 121(4): 512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194. Epub 2010 Jan 18.
 41. Grosdidier C., Quilici J., Loosveld M., et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am. J. Cardiol.* 2013 Apr 1; 111(7): 985-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.013. Epub 2013 Jan 19.
 42. Huang B., Cui D.J., Ren Y., et al. Effect of cytochrome P450 2C19*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.* 2017 Sep 26; 22: 109. doi: 10.4103/jrms.JRMS_590_16. eCollection 2017.
 43. García-Lagunar M.H., Consuegra-Sánchez L., Conesa-Zamora P., et al. Genotyping of six clopidogrel-metabolizing enzyme polymorphisms has a minor role in the assessment of platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 2017 Apr; 17(4): 303-312. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7390. Epub 2017 Feb 1.
 44. Lee J.S., Cheong H.S., Kim L.H. et al. Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013 Dec; 17(6): 479-84. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.6.479. Epub 2013 Dec 16.
 45. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006 Aug; 26(8): 1895-900. Epub 2006 Apr 27.
 46. Suh J.W., Koo B.K., Zhang S.Y., et al Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ*. 2006 Jun 6; 174(12): 1715-22.
 47. Nishio R., Shinke T., Otake H., et al Paraoxonase-1 activity affects the clopidogrel response in CYP2C19 loss-of-function carriers. *Thromb. Res.* 2013 Nov; 132(5): 558-64. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.008. Epub 2013 Sep 13.
 48. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. PON1 Q192R genetic variant and response to clopidogrel and prasugrel: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and a meta-analysis of clinical outcomes. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016 Apr; 41(3): 374-83. doi: 10.1007/s11239-015-1264-9.
 49. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011 Aug 1;4(4):429-36. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960112. Epub 2011 Jun 17.
 50. Ma W., Liang Y., Zhu J. et al Relationship of paraoxonase-1 Q192R genotypes and in-stent restenosis and re-stenting in Chinese patients after coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251:305-310. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.901. Epub 2016 Jul 15.
 51. Cuisset T, Loosveld M, Morange PE et al. CYP2C19*2 and *17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012 Dec; 5(12): 1280-7. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.015.
 52. Xiang Q., Cui Y., Zhao X., Zhao N. Identification of PEAR1 SNPs and their influences on the variation in prasugrel pharmacodynamics. *Pharmacogenomics*. 2013 Jul; 14(10): 1179-89. doi: 10.2217/pgs.13.108.
 53. Stimpfle F., Bauer M., Rath D. et al. Variants of PEAR1 Are Associated With Outcome in Patients With ACS and Stable CAD Undergoing PCI. *Front Pharmacol.*

- 2018 May 15; 9: 490. doi: 10.3389/fphar.2018.00490.eCollection 2018.
54. Wallentin L., James S., Storey R.F., 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 Oct 16; 376(9749): 1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
 55. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C. et al First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2010 Dec;3(6):556-66. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958561. Epub 2010 Nov 15.
 56. Varenhorst C., Eriksson N., Johansson et al. Ticagrelor plasmalevels but not clinical outcomes are associated with transporter and metabolism enzyme genetic polymorphisms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(12): 25. doi: 10.1016/S0735-1097(14)60025-5.
 57. Storey R.F., Thornton M.S., Lawrance R., et al Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug; 20(5): 341-8. doi: 10.1080/09537100903075324.
 58. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., Dahl M.L., Gusella M., Padriani R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2002; 72: 702-710.
 59. Hermida J., Zarza J., Alberca I., et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood*. 2002; 99: 4237-4239.
 60. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B., Longtine J., et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb. Haemost*. 2004; 91: 1123-1128.
 61. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. с соавт. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 6: 24-31. [Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 allelic variants of cytochrome CYP2C9 in the St. Petersburg population and their clinical significance in anticoagulant warfarin therapy. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2004; 6: 24-31.] (In Russ).
 62. Zhu Y., Shennan M., Reynolds K. et al. Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 1199-1205.
 63. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. с соавт. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. *Кардиология*. 2008; 3: 77-83.
 64. Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. с соавт. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). *Кардиологический вестник*. 2008; III, 2(15): 38-44 [Panchenko E.P., Mikheeva Yu.A., Sychev D.A., et al. A new approach to improving warfarin therapy safety (results of pharmacogenetic studies). *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2008; III, 2 (15): 38-44] (In Russ).
 65. Sanderson S., Emery J., Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2005 Feb; 7(2): 97-104.
 66. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N. Engl. J. Med*. 2005 Jun 2; 352(22): 2285-93.
 67. Harrington D.J., Underwood S., Morse C., et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb. Haemost*. 2005; 93: 23-6.
 68. Bodin L., Horellou M.H., Flaujac C., et al. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J. Thromb. Haemost*. 2005; 3: 533-1535.
 69. Rettie A.E. and Tai G. The Pharmacogenomics of Warfarin Closing. *Personalized Medicine Molecular Interventions*. 2006; 6: 223-227.
 70. Sun X., Yu W.Y., Ma W.L. et al. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2016 Apr; 4(4): 498-506. Epub 2016 Feb 15.
 71. Di Fusco D., Ciccacci C., Rufini S. et al. Resequencing of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Italian patients requiring extremelow and high warfarin doses. *Thromb Res*. 2013 Jul; 132(1): 123-6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.05.002. Epub 2013 May 30.
 72. Bress A., Patel S.R., Perera M.A., et al. Effect of NQO1 and CYP4F2 genotypes on warfarin dose requirements in Hispanic-Americans and African-Americans.

- Pharmacogenomics*. 2012 Dec; 13(16): 1925-35. doi: 10.2217/pgs.12.164.
73. Wypasek E., Branicka A., Awsiak M. et al Genetic determinants of acenocoumarol and warfarin maintenance dose requirements in Slavic population: a potential role of CYP4F2 and GGCX polymorphisms. *Thromb. Res.* 2014 Sep; 134(3): 604-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.022. Epub 2014 Jul 7.
 74. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N. Engl. J. Med.* 2009 Feb 19; 360(8): 753-64. doi: 10.1056/NEJMoa0809329.
 75. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N. Engl. J. Med.* 2013 Dec 12; 369(24): 2294-303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386. Epub 2013 Nov 19.
 76. Li X., Yang J., Wang X. et al Clinical benefits of pharmacogenetic algorithm-based warfarin dosing: meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2015 Apr; 135(4): 621-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.018. Epub 2015 Jan 17.
 77. Belley-Cote E.P., Hanif H., D'Aragon F., et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2015 Oct; 114(4): 768-77. doi: 10.1160/TH15-01-0071. Epub 2015 Jul 9.
 78. Kheiri B., Abdalla A., Haykal T. et al. Meta-Analysis of Genotype-Guided Versus Standard Dosing of Vitamin K Antagonists. *Am. J. Cardiol.* 2018 Apr 1; 121(7): 879-887. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.023. Epub 2018 Jan 12.
 79. Mega J.L., Walker J.R., Ruff C.T. et al Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015 Jun 6; 385(9984): 2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2. Epub 2015 Mar 11.
 80. Routledge A., Shetty H.G.M., White J.P. et al. Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998 October; 46(4): 343-346.
 81. Ainle F.N., Mumford A., Tallon E. et al. A vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 mutation in an Irish patient with warfarin resistance. *Ir. J. Med. Sci.* 2008 Jun; 177(2): 159-61. doi: 10.1007/s11845-008-0126-2. Epub 2008 Feb 12.
 82. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. Резистентность к варфарину у пациентки с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. *Атеротромбоз*. 2009; 1: 4-9. [Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Saidova M.A. Warfarin resistance in a patient with absolute indications for vitamin K antagonists. *Aterotromboz*. 2009; 1: 4-9.] (In Russ).
 83. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al Genetic determinants of dabigatran plasmalevels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013 Apr 2; 127(13): 1404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233. Epub 2013 Mar 6.
 84. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V. et al The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2018 Jul 25; 11: 127-137. doi: 10.2147/PGPM.S169277. eCollection 2018.
 85. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016 Aug; 144: 1-5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025. Epub 2016 May 26.
 86. Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr; 31(3): 326-43. doi: 10.1007/s11239-011-0561-1.
 87. Wang L., Raghavan N., He K., Luetgten J.M., et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab. Dispos.* 2009 Apr; 37(4): 802-8. doi: 10.1124/dmd.108.025593. Epub 2009 Jan 8.



Поступила/Received 22.10.2018