

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CYP2C19* НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 12-МЕСЯЧНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

И.О. Гражданкин¹, В.И. Байструков¹, Е.И. Кретов², А.А. Прохорихин³, А.М. Чернявский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница», ул. Пирогова, 25, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Основные положения

• Полиморфизмы гена *CYP2C19* у пациентов с острым инфарктом встречаются часто в клинической практике. В работе оценена роль генетической предрасположенности как в развитии ишемических, так и геморрагических событий на фоне терапии аспирином и клопидогрелом в течение первых 12 мес. после реваскуляризации по поводу острого инфаркта миокарда.

Цель

Оценить влияние полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17) на клинические исходы у пациентов после успешной реваскуляризации острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии клопидогрелом на протяжении 12-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы

С 2011 по 2012 г. в исследование включено 363 пациента с острым ИМ, перенесшего реваскуляризацию миокарда. Всем больным проведен генетический анализ на полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17). В течение 12 мес. пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, включавшую аспирин и клопидогрел, после чего оценена частота сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта и кровотечения.

Результаты

Через 12 мес. наблюдения событие комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт) зарегистрировано у 18 (7%, 95% доверительный интервал (ДИ) [5; 11]) больных группы носительства «дикого» генотипа и у 12 (11%, 95% ДИ [6; 18]) пациентов в группе носительства аллелей *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3. Данные события не имели статистического различия (отношение шансов (ОШ) 1,6, 95% ДИ [0,7; 3,6], $p = 0,301$). Носительство аллелей *CYP2C19**2 или *CYP2C19**3 в сравнении с «диким» типом не являлось предиктором наступления первичной конечной точки (ОШ 1,56, 95% ДИ [0,71; 3,34], $p < 0,253$). В анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) по сравнению с «диким» (*1/*1) и гетерозиготным (*1/*2) генотипами служит предиктором комбинированных осложнений (ОШ 6,34, 95% ДИ [1,57; 22,23], $p < 0,005$) и ИМ в течение 12 мес. наблюдения (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$). У 14 пациентов развилось клинически значимое кровотечение. В многофакторной модели логистической регрессии уровень креатинина, возраст и гомозиготное носительство аллелей GOF *CYP2C19**17 в сравнении с «диким» типом и гетерозиготным носительством увеличивает шансы развития кровотечения в течение 12 мес. после реваскуляризации (ОШ 6,47, 95% ДИ [1,27; 26,97], $p < 0,013$).

Заключение

Наличие гомозиготного носительства *CYP2C19**2 оказывает влияние на частоту развития повторных ишемических событий у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения. Гомозиготный

вариант носительства *CYP2C19**17 служит предиктором значимых кровотечений у лиц молодого возраста с повышенным уровнем креатинина.

Ключевые слова

Клопидогрел • Острый коронарный синдром • Реваскуляризация миокарда • Полиморфизм *CYP2C19* • Предикторы неблагоприятных исходов

Поступила в редакцию: 02.05.2022; поступила после доработки: 28.06.2022; принята к печати: 13.07.2022

IMPACT OF *CYP2C19* GENE POLYMORPHISMS ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION DURING 12-MONTH FOLLOW-UP

I.O. Grazhdankin¹, V.I. Baystrukov¹, E.I. Kretov², A.A. Prokhorikhin³, A.M. Chernyavsky¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; ² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "Central Clinical Hospital", 25, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Highlights

• *CYP2C19* gene polymorphisms in patients with acute myocardial infarction are common in clinical practice. The article assesses the role of genetic predisposition in the development of ischemic and hemorrhagic events during dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) within the first 12 months after revascularization for acute myocardial infarction.

Aim

To evaluate the impact of *CYP2C19* gene *1, *2, *3, *17 alleles polymorphism on 12-month clinical outcomes in patients who underwent coronary revascularization due to acute myocardial infarction and took clopidogrel.

Methods

363 patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention were enrolled in the prospectively study in 2010–2012. *CYP2C19* gene *1, *2, *3, *17 alleles polymorphism analysis was performed in all study participants. Dual antiplatelet therapy, consisting of aspirin and clopidogrel, was prescribed for 12 months. The follow-up period was 12 months, the incidence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, stroke and bleeding was assessed.

Results

12 months after inclusion in the study, the incidence of composite endpoint (defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and stroke) was observed in 18 patients (7% [5%; 11%]; 95% CI) with wild-type *CYP2C19* gene and in 12 patients (11% [6%; 18%]; 95% CI) with lost-of-function *2+*3 alleles, with no statistical difference (OR = 1.6 [0.7; 3.6], 95% CI; p = 0.301). Presence of any LOF-alleles did not predict composite endpoint events (OR = 1.56 [0.71; 3.34], 95% CI, p<0.253). Multivariable logistic regression analysis revealed that *CYP2C19**2 homozygotes have higher risk of composite endpoint (OR = 6.34, 95% CI [1.57; 22.23], p<0.005) and myocardial infarction (OR = 5.45, 95% CI [1.14; 19.97], p<0.016) compared to *2 heterozygotes and wild-type carriers. 14 patients had major bleedings, required blood transfusion or hospitalization. Patient's age, increase in creatinine level and gain-of-function (GOF) *CYP2C19**17 homozygotic carriage were identified as the predictors of major bleeding during follow-up period.

Conclusion

In this study *CYP2C19* LOF alleles polymorphism except the *CYP2C19**2 homozygotic carriage demonstrated no impact on the incidence of ischemic events during 12-month follow-up in patients with acute MI who underwent successful revascularization. *CYP2C19**17 homozygotes demonstrated increased risk of major bleeding only in young individuals with elevated blood creatinine levels.

Keywords

Clopidogrel • Acute coronary syndrome • Myocardial revascularization • Polymorphism *CYP2C19* • Predictors of adverse outcomes

Received: 02.05.2022; received in revised form: 28.06.2022; accepted: 13.07.2022

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ИМ – инфаркт миокарда	
ОКС – острый коронарный синдром	

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти более чем 18 млн человек ежегодно во всем мире, при этом более половины смертей приходится на страны с низкой и средней заработной платой [1–8]. Коронарография с последующей реваскуляризацией миокарда обуславливают успех исходов обострения ишемической болезни сердца, в особенности при остром инфаркте миокарда (ИМ) [9]. Интенсивная антитромботическая терапия (антикоагулянты в сочетании с аспирином и ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) позволяет снизить риски повторных атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [10]. Агрессивная антиагрегантная терапия приводит к значимому снижению ишемических осложнений ценою повышения количества геморрагических у больных ОКС. Комбинация аспирина и клопидогрела при этом является условным стандартом, или «референсом», для оценки риска/пользы более сильных антиагрегантов, таких как тикагрелор и прасугрел. Эффективность и превосходство тикагрелора и прасугрела в профилактике ишемических событий в сравнении с клопидогрелом по результатам 12 мес. наблюдения показаны в двух исследованиях – PLATO и TRITON [11, 12]. Одним из потенциальных объяснений их преимущества может быть наличие определенного генотипа, связанного с низким метаболизмом клопидогрела.

Клопидогрел – оральная необратимый тиенопиридиновый блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Препарат является пролекарством, метаболизирующимся через систему цитохромов P450 печени. Ген *CYP2C19* кодирует белок *CYP2C19*, служащий изоферментом цитохрома P450 печени. Так называемый дикий тип гена аллель *CYP2C19*1* характеризуется нормальной ферментативной активностью *CYP2C19*. Аллельный вариант *CYP2C19*2*, наоборот, показывает сниженную ферментативную активность изофермента, как и варианты *3–*8. Аллели *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* часто называют аллелями сниженной функции или активности фермента цитохрома P450, они имеют аббревиатуру LOF (loss of function allele). Другой гомозиготный вариант, аллель *CYP2C19*17*, связан с повышенной активностью фермента *CYP450* и риском кровотечений в результате быстрого метаболизма клопидогрела и имеет аббревиатуру GOF (gain of function allele) [13–15].

У больных острым ИМ после реваскуляризации, относящихся к группе высокого риска повторных ишемических событий, роль полиморфизмов гена, ответственного за метаболизм клопидогрела, неоднозначна. Учитывая современные рекомендации, расширяющие возможности раннего перехода с более интенсивных антиагрегантов (прасугрел и тикагрелор) на клопидогрел, интерес к терапии последним из них возрос. Безопасное использование различных комбинаций антиагрегантов у наиболее уязвимой группы пациентов с ишемической болезнью сердца является основой медикаментозного лечения.

Цель представленного исследования – оценить влияние полиморфизмов гена *CYP2C19* на клинические исходы у пациентов с острым ИМ и успешно проведенной реваскуляризацией коронарных артерий на протяжении 60 мес. В данной публикации продемонстрированы промежуточные результаты 12-месячного наблюдения.

Материалы и методы

Набор пациентов в исследование происходил в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в 2011–2012 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Всем больным, успешно прошедшим скрининг, согласно требованиям GCP, предложено добровольное участие в исследовании с обязательным подписанием информированного согласия. Дизайн исследования предполагал отбор пациентов согласно следующим критериям включения:

- ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подтвержденный повышением уровня тропонина;
 - успешно проведенная реваскуляризация (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) (со стентированием или без) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) по поводу ИМ;
 - генетическое тестирование на полиморфизм гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17)
- Больных исключали из исследования при наличии одного из нижеследующих критериев:
- отказ пациента от участия в исследовании;
 - наличие декомпенсации хронического заболевания;
 - активное или недавно перенесенное большое кровотечение;
 - наличие известного онкологического заболевания;

- возраст менее 18 и более 85 лет;
- осложненное течение в стационаре после реваскуляризации – смерть; кардиогенный шок; желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; инсульт; развившаяся пневмония; тромбоэмболия легочной артерии, периоперационный ИМ, кровоток ТИМІ 0–I после реваскуляризации.

Для определения влияния полиморфизмов гена *CYP2C19* на клинические исходы определены конечные точки:

- первичная конечная точка (комбинированная) – сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт в течение периода наблюдения;
- вторичные конечные точки – повторный ИМ, большое кровотечение, приведшее к переливанию крови или госпитализации.

Сердечно-сосудистая смерть определена как смерть от сердечно-сосудистых (инфаркт, инсульт и пр.) либо неизвестных причин. Повторный ИМ установлен согласно Третьему универсальному определению ИМ [16].

Процедура ЧТКА с имплантацией стента выбрана основным методом реваскуляризации. Реваскуляризация коронарных артерий методом АКШ проведена при технической невозможности применения чрескожных способов лечения.

Перед выполнением ЧТКА медикаментозная терапия включала нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг, клопидогрела 600 мг. Далее после реваскуляризации двойная антитромбоцитарная терапия (комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) продолжена и рекомендована до 12 мес. после перенесенного ИМ. Учитывая данные о том, что пациент мог иметь полиморфизм генов *CYP2C19*, а также необходимость усиления терапии, больные получали двойную дозу клопидогрела после реваскуляризации – 150 мг, рекомендованная длительность до 7 сут. [17]. При выполнении АКШ терапию прерывали в периоперационный период, после достижения стойкого гемостаза возобновляли.

Все обследованные к концу первых суток получили терапию бета-блокатором (метопролола сукцинат или карведилол), также в течение 48 ч всем пациентам начата терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокатором ангиотензиновых рецепторов (валсартан или кандесартан).

Для профилактики эрозивно-язвенных кровотечений всем участникам исследования с первых суток начата терапия блокаторами протонной помпы, с последующей рекомендацией на период двойной терапии (до 12 мес.) продолжить прием пантопразола.

Все пациенты перед рентгеноперационной или сразу же после получили терапию статином: аторвастатин в дозе 80 мг, а также внутривенную ин-

фузию натрия хлорида 0,9% из расчета 1 мл/кг в течение 6–12 ч.

До первичной ангиопластики коронарных артерий инициирована терапия парентеральным антикоагулянтом (гепарином) и далее продолжена во время процедуры с поддержанием целевого уровня Acute clotting time (ACT) 250–350 с. После окончания процедуры при отсутствии осложнений терапию гепарином прекращали.

Таким образом, к концу вторых суток больные получили стандартное для клинической практики лечение острого ИМ. Назначенная в стационаре терапия рекомендована при выписке из стационара всем пациентам под контролем пульса и артериального давления. Последующее наблюдение обследованных выполнено как в амбулаторных условиях, так и на каждом очередном визите пациента в центр исследования.

Лицам, у которых в течение периода наблюдения диагностирована фибрилляция предсердий, начата терапия антикоагулянтом (варфарин) и антиаритмиком (амиодарон). Следует отметить, что если аритмия диагностирована через 6 мес. после развившегося ИМ, то была назначена двойная терапия клопидогрелом и варфарином с отменой аспирина. Целевой уровень международного нормированного отношения составлял от 2 до 3.

В течение первых двух суток после реваскуляризации пациентов наблюдали по поводу возможных осложнений, связанных как с течением ИМ, так и процедурой, которые включали: кардиогенный шок; желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; инсульт; смерть; развившаяся пневмония; тромбоэмболия легочной артерии.

При появлении осложнений пациентов, согласно протоколу, не включали в исследование.

После выписки или перевода в другое медицинское учреждение проведен телефонный контакт через 1, 6 и 12 мес. Во время повторных госпитализаций для реваскуляризации был предусмотрен очный контакт, включавший опрос, физикальный осмотр, сбор лабораторных и инструментальных данных, результат реваскуляризации. Также учитывали сведения об операциях по поводу аритмий (имплантация кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора) либо других сосудистых некардиальных вмешательствах.

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, медианы и 25–75% процентилей; качественные – в виде абсолютных и относительных (%) значений. Для межгруппового сравнения количественных данных проведена проверка нормальности критерием Шапиро – Уилка и гомоскедастичности

F-критерием Фишера, продемонстрировавшим отсутствие показателей, удовлетворявших необходимым условиям для проведения параметрических тестов, поэтому использован непарный U-критерий Манна – Уитни; производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала. Для сравнения качественных бинарных и категориальных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера. Для исследования динамики выживаемости и свободы от осложнений построены графики Каплана – Майера, таблицы выживаемости; статистическое исследование значимых различий в динамике проводили с помощью лог-ранг теста и модели пропорциональных рисков Кокса.

Выявляли предикторы осложнений построением моделей логистических регрессий. С помощью однофакторных моделей устанавливали отдельные предикторы для каждого осложнения. Перед построением многофакторных моделей определяли коллинеарные ковариаты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из исходных многофакторных моделей, включавших ковариаты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строили оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали.

Проверка статистических гипотез проводена при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считали статистически значимым, если $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводили в программе RStudio (версия 1.2.5001, RStudio, Inc., США, <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 3.6.1, <https://www.R-project.org/>)

Результаты

В период с 2011 по 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России согласно утвержденному протоколу после подписания информированного согласия в исследование вовлечено 579 пациентов с ОКС, которым выполнено генетическое исследование полиморфизма гена *CYP2C19* (аллели *2, *3, *17). После ЧТКА или АКШ, обследования и исключения диагноза ИМ, а также отказа некоторых больных от дальнейшего наблюдения в исследовании осталось 363 пациента (рис. 1).

Таким образом, в исследование вошли 363 лица с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Медиана возраста составила 57 [51; 64] лет. У всех пациентов уровень тропонина был повышен, медиана составила 3,8 [1,8; 12] нг/мл при уровне 99-го перцентиля 0,99 нг/мл. Большая часть (83,2%) больных имела в анамнезе артериальную гипертензию. Фракция выброса левого желудочка в целом оказалась сохранной, медиана 53% [47; 58]. После коронарографии исследуемым выполнены ангиопластика пораженных артерий – 24 (6,6%) случая, ангиопластика со стентированием – 335 (92,3%), АКШ – 4 (1,1%).

Среди всех пациентов носительство 2 аллели LOF выявлено у 105 пациентов: 91 (25,1%) гетерозигота (генотип *1/*2) и 14 (3,9%) гомозигот (генотип *2/*2). Аллель *CYP2C19**3 LOF диагностирована у 6 (1,7%) гетерозигот (генотип *1/*3). Таким образом, группу с LOF составили 111 больных.

Более детально клинические и лабораторные данные пациентов с отсутствием или наличием аллелей, снижавших метаболизм клопидогрела, представлены в табл. 1.

Все участники исследования получили рекомендацию о приеме предписанных препаратов, а также модификации образа жизни, отказа от вредных привычек. На каждом последующем визите или при телефонном контакте приверженность терапии поощряли устно, а также были повторно даны рекомендации о продолжении приема в случаях остановки, прекращения терапии. Комплаенсом считали прием как минимум тройной терапии, включавшей комбинацию аспирина, клопидогрела и статина.

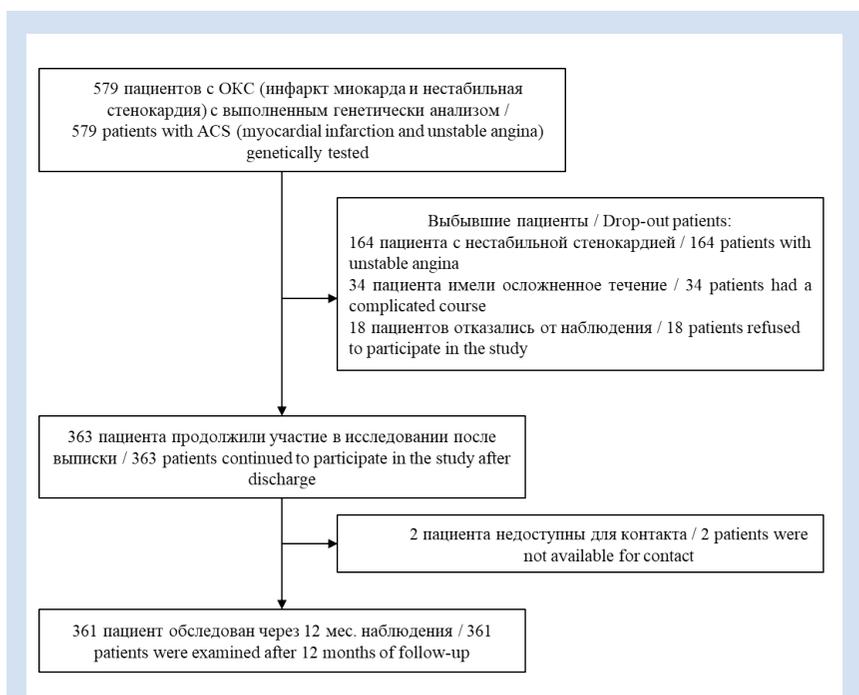


Рисунок 1. Схема исследования

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром.

Figure 1. Study design

Note: ACS – acute coronary syndrome.

Отдаленные результаты

Через 12 мес. после реваскуляризации данные о клиническом состоянии получены у 361 из 363 пациентов исследования. За время наблюдения у 30 лиц зарегистрированы события комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ и инсульт): у 18 (7%, 95% доверительный интервал (ДИ) [5; 11]) в группе с «диким» генотипом, у 12 больных (11%, 95% ДИ [6; 18]) в группе LOF *2 + *3. Данные события не имели статистического различия (отношение шансов (ОШ) 1,6, 95% ДИ [0,7; 3,6], $p = 0,301$). Частота развития вторичных конечных точек между группами носителей LOF-аллелей и «ди-

кого» генотипа также достоверно не различалась (табл. 2).

Носительство любого варианта LOF-аллелей гена *CYP2C19* в сравнении с «диким» типом не являлось предиктором наступления комбинированной конечной точки (ОШ = 1,56, 95% ДИ [0,71; 3,34], $p < 0,253$) (рис. 2).

Однако в анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) по сравнению с «диким» типом (*1/*1) и гетерозиготой (*1/*2) служит предиктором как комбинированных осложнений (ОШ 6,34, 95% ДИ [1,57; 22,23], $p < 0,005$), так и повторного ИМ

Таблица 1. Сравнение дооперационных клинических и ангиографических показателей
Table 1. Clinical and angiographic characteristics of patients

Показатель / Index	Популяция исследования <i>CYP2C19</i> / Study population <i>CYP2C19</i> , n = 363	Группа <i>CYP2C19</i> «дикий тип» / Wild-type <i>CYP2C19</i> group, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 + *3 / <i>CYP2C19</i> LOF *2 + *3 group, n = 111	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень / Two-sided Fisher's exact test, p-level
Мужчины / Men, n (%)	286 (78,8)	192 (76,2)	94 (84,7)	0,072
Передний ИМ / Anterior MI, n (%)	96 (54)	140 (55,6)	56 (50,5)	0,424
Непередний ИМ / Nonanterior MI, n (%)	167 (46)	112 (44,4)	55 (49,5)	
Повторный ИМ / Recurrent MI, n (%)	61 (17)	39 (15)	22 (20)	0,361
Q-позитивный ИМ / Q-wave MI, n (%)	291 (80,2)	195 (77,4)	96 (86,5)	0,047*
Q-негативный ИМ / Non-Q-wave MI, n (%)	72 (19,8)	57 (22,6)	15 (13,5)	
Табакокурение / Smoking, n (%)	213 (59)	143 (57)	70 (63)	0,298
АГ, степень / АН, degree, n (%)				p = 0,324
0 – нет АГ / no АН	61 (16,8)	41 (16,3)	20 (18)	
1	16 (4,4)	8 (3,2)	8 (7,2)	
2	44 (12,1)	32 (12,7)	12 (10,8)	
3	242 (66,7)	171 (67,9)	71 (64)	
ИМ ЖТ / MI VT, n (%)	15 (4)	9 (4)	6 (5)	0,405
ИМ ФП / MI AF, n (%)	27 (7)	22 (9)	5 (4)	0,195
ИМ АВ / MI AV, n (%)	11 (3)	7 (3)	4 (4)	0,742
Язвенная болезнь / Ulcer, n (%)	38 (10)	29 (12)	9 (8)	0,360
ХОБЛ / COPD, n (%)	19 (5)	15 (6)	4 (4)	0,449
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	65 (18)	49 (19)	16 (14)	0,299
Поражение ствола ЛКА / Lesion LM, n (%)	10 (3)	7 (3)	3 (3)	>0,999
Поражение ПНА / Lesion LAD, n (%)	227 (63)	161 (64)	66 (59)	0,480
Поражение ОА / Lesion LCx, n (%)	151 (42)	102 (40)	49 (44)	0,564
Поражение ПКА / Lesion RCA, n (%)	199 (55)	131 (52)	68 (61)	0,110
Реваскуляризация миокарда / Myocardial revascularization, n (%):				p = 0,652
ЧТКА / PCI	24 (6,6)	19 (7,5)	5 (4,5)	
ЧТКА + стент / PCI + stent	335 (92,3)	230 (91,3)	105 (94,6)	
АКШ / CABG	4 (1,1)	3 (1,2)	1 (0,9)	
	Медиана [интерквартильный интервал] / Median [interquartile interval] Среднее ± стандартное отклонение / Mean ± standard deviation			U-критерий Манна-Уитни, p-уровень / Mann-Whitney U test, p-level
Возраст, лет / Age, years	57 [51; 64] 57,02±10,13	57 [51,75; 63] 57,02±9,63	57 [50,5; 64] 57±11,23	0,971

Общий холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	5,4 [4,54; 6,33] 5,47±1,24	5,495 [4,62; 6,3] 5,45±1,16	5,29 [4,4; 6,38] 5,52±1,41	0,883
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,34 [2,59; 4,18] 3,45±1,26	3,38 [2,62; 4,18] 3,45±1,14	3,2 [2,49; 4,22] 3,45±1,49	0,556
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,01 [0,82; 1,28] 1,13±0,53	1,03 [0,86; 1,28] 1,12±0,45	0,97 [0,8; 1,27] 1,15±0,68	0,341
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,91 [1,38; 2,75] 2,26±1,42	1,93 [1,35; 2,75] 2,25±1,45	1,9 [1,46; 2,72] 2,29±1,37	0,743
Тропонин, нг/мл / Troponin, ng/mL	3,8 [1,8; 12] 10,01±13,59	3,2 [1,7; 10,68] 8,94±12,47	4,71 [2; 15,8] 12,43±15,62	0,049*
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	143 [132,5; 152] 140,79±16,17	141,5 [131,75; 151] 139,83±16	145 [136; 153] 142,97±16,4	0,059
ФВ ЛЖ, % / LV EF, %	53 [47; 58] 52,1±8,49	53 [47; 59] 52,37±8,33	52 [47; 57] 51,47±8,85	0,356
КДО, мл / EDV, mL	101 [86; 123] 107,71±33,06	99 [84; 118] 104,8±30,72	107 [91; 131,5] 114,26±37,14	0,015*
КСО, мл / ESV, mL	47 [36; 63] 52,82±24,07	45 [36; 61] 51,18±22,72	50 [40; 68] 56,51±26,61	0,048*
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	95 [86; 107,95] 97,75±19,3	96 [86; 107,5] 98,13±19,4	94 [85,5; 107,9] 96,9±19,13	0,760

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМ АВ – ИМ с атриовентрикулярной блокадой 2-й и 3-й степеней; ИМ ЖТ – ИМ с желудочковой тахикардией; ИМ ФП – ИМ с фибрилляцией предсердий; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛКА – левая коронарная артерия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – правая нисходящая артерия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧТКА – чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика.

Note: AH – arterial hypertension; CABG – Coronary artery bypass graft surgery; COPD – chronic pulmonary obstructive disease; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; HDL – high-density lipoprotein; LAD – left anterior descending artery; LCX – left circumflex; LDL – low-density lipoprotein; LM – left main, LV EF – left ventricle ejection fraction; MI – myocardial infarction; MI AF – myocardial infarction complicated atrial fibrillation; MI AV – myocardial infarction complicated atrioventricular block 2nd and 3rd degree; MI VT – myocardial infarction complicated ventricular tachycardia; PCI – percutaneous coronary intervention; RCA – right coronary artery.

Таблица 2. Клинические исходы через 12 мес. наблюдения
Table 2. Clinical outcomes at 12 months

Событие / Event	Группа CYP2C19 «дикий тип» / Wild-type CYP2C19 group, n = 252	Группа CYP2C19 LOF *2 или *3 / CYP2C19 LOF *2 or *3 Group, n = 111	ОШ / OR, 95% ДИ / CI	P
Комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, повторный, инсульт), n (%) [95% ДИ] / Composite end point (cardiovascular death, repeated myocardial infarction, stroke), n (%) [95% CI]	18 (7) [5; 11]	12 (11) [6; 18]	1,6 [0,7; 3,6]	0,301
Сердечно-сосудистая смерть, n (%) [95% ДИ] / Cardiovascular death, n (%) [95% CI]	5 (2) [1; 4]	1 (1) [0; 5]	0,5 [0; 4,4]	0,676
Повторный ИМ, n (%) [95% ДИ] / Recurrent myocardial infarction, n (%) [95% CI]	13 (5) [3; 9]	10 (10) [5; 17]	2 [0,7; 5,1]	0,152
Инсульт, n (%) [95% ДИ] / Stroke, n (%) [95% CI]	1 (0) [0; 2]	1 (1) [0; 5]	2,4 [0; 192,2]	0,499
Повторная госпитализация, n (%) [95% ДИ] / Repeated hospitalization, n (%) [95% CI]	78 (31) [25; 37]	42 (40) [31; 50]	1,5 [0,9; 2,5]	0,085
Кровотечение, n (%) [95% ДИ] / Bleeding, n (%) [95% CI]	11 (4) [2; 8]	3 (3) [1; 8]	0,7 [0,1; 2,5]	0,765

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; LOF – потеря функции.
Note: CI – confidential interval; LOF – loss of function; OR – odds ratio.

в течение 12-месячного наблюдения (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$); рис. 3, 4.

Анализ предикторов кровотечения

За 12-месячный период наблюдения у 14 пациентов развилось кровотечение, потребовавшее перели-

вания крови или госпитализации в стационар. При этом, как продемонстрировано на рис. 5, частота кровотечений значимо не различалась между группами независимо от наличия или отсутствия GOF-аллелей (ОР 1,16 [0,35; 3,79], $p = 0,089$). Однофакторная модель логистической регрессии не показала

достаточной предиктивной силы носительства гомозиготного варианта гена *CYP2C19*17* (ОШ 3,5 [0,76; 12,11], $p = 0,067$). Путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлены следующие мультипликативные значимые факторы, влиявшие на вероятность развития кровотечений:

- гомозиготное носительство аллели *CYP2C19*17* в сравнении с другими вариантами носительства гена *CYP2C19* увеличивало шансы развития кровотечения в течение 12 мес. после реваскуляризации (ОШ 6,47, 95% ДИ [1,27; 26,97], $p < 0,013$);

- повышение возраста на k лет снижало шансы возникновения кровотечения (ОШ 0,95 k , 95% ДИ [0,89 k ; 1 k], $p < 0,048$);

- повышение креатинина на k увеличивало шансы кровотечения (ОШ 1,03 k , 95% ДИ [1,01 k ; 1,06 k], $p < 0,010$).

Обсуждение

Данная публикация является первым проспективным исследованием, определяющим влияние полиморфизма гена цитохрома *CYP2C19* на клинические исходы у пациентов с острым ИМ и успешной коронарной реваскуляризацией.

В результате промежуточного анализа не выявлено значимого влияния носительства любого варианта LOF-генотипа *CYP2C19* на комбинированную точку исследования (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт). Тем не менее дополнительный подгрупповой анализ повторных ИМ в течение 12 мес. продемонстрировал статистическую значимость только гомозиготного варианта *CYP2C19*2* (*2/*2). Носительство указанного варианта (*2/*2) увеличивало вероятность развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (ОШ 6,34, 95% ДИ

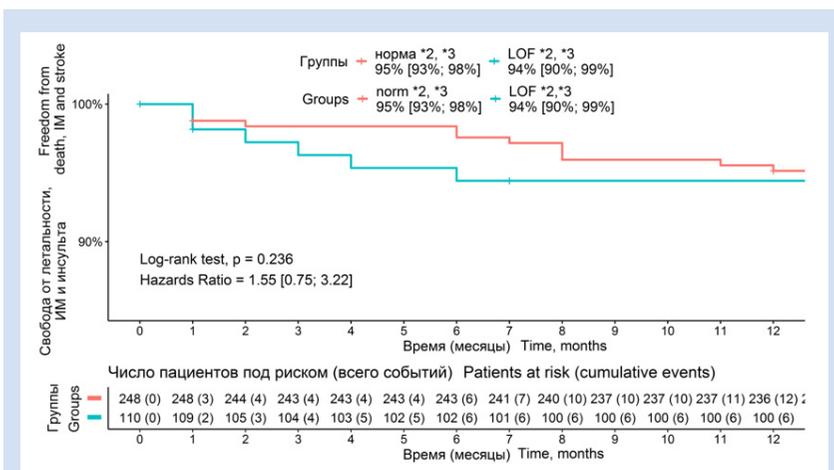


Рисунок 2. Комбинированная конечная точка: смерть сердечно-сосудистая, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 мес.

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; LOF – loss of function.

Figure 2. Composite endpoint: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke at 12-month follow-up

Note: IM – infarct myocardial; LOF – loss of function.

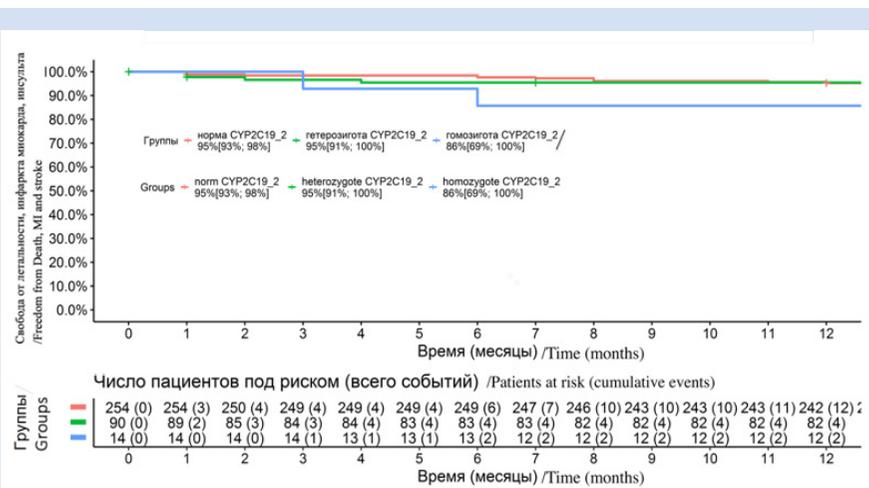


Рисунок 3. Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 мес. наблюдения

Figure 3. Composite endpoint: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke at 12-month follow-up

Note: MI – myocardial infarction.

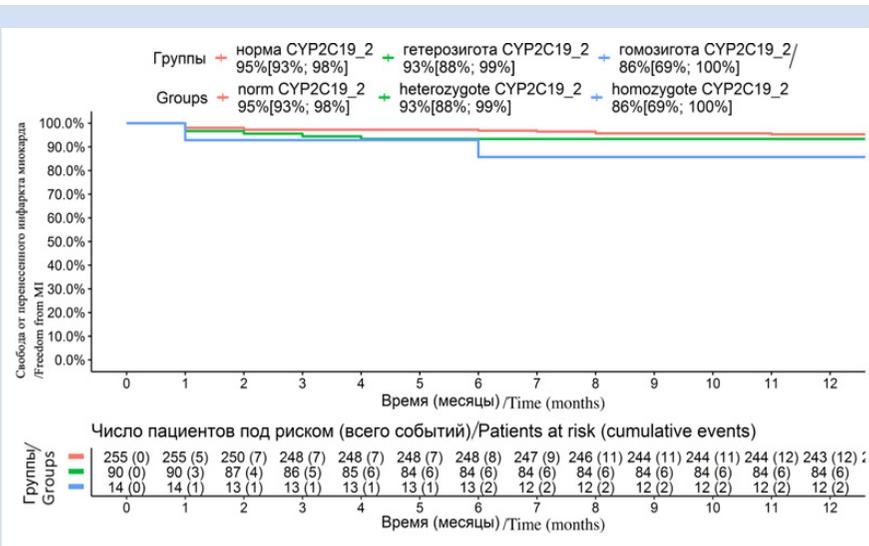


Рисунок 4. Повторный инфаркт миокарда в течение 12 мес. наблюдения

Figure 4. Recurrent myocardial infarction at 12-month follow-up

Note: MI – myocardial infarction.

[1,57; 22,23], $p < 0,005$), а также повторного ИМ в сравнении с «диким» типом и гетерозиготой (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$). Таким образом, можно говорить о влиянии носительства гомозиготного варианта *CYP2C19* (*2/*2) на развитие повторного ИМ из-за сниженного метаболизма клопидогрела и роли этого осложнения в комбинированной конечной точке исследования.

Ген *CYP2C19* характеризуется выраженным полиморфизмом, и в настоящее время изучено более 20 вариантов его генотипа. Наиболее распространены аллели гена *CYP2C19**2 или *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17, проявляющиеся медленным и сверхбыстрым метаболизмом клопидогрела соответственно [18].

Генетически детерминированная скорость превращения клопидогрела находит отражение в остаточной реактивности тромбоцитов. Так, в метаанализе, включившем более 4 тыс. пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, наглядно продемонстрировано сохранение остаточной реактивности тромбоцитов у носителей аллеля *CYP2C19**2, при этом гомозиготный вариант характеризовался наименьшим угнетением тромбоцитарной активности [14, 15]. Назначение более высоких доз клопидогрела в исследовании ELEVATE-TIMI 56 приводило к снижению остаточной реактивности тромбоцитов у гетерозигот *CYP2C19**2, но не у гомозигот [19]. Таким образом, ассоциация повышенного риска ишемических событий с гомозиготным носительством *CYP2C19**2, полученная в настоящем исследовании, может быть связана с высоким уровнем остаточной активности тромбоцитов, хотя данный параметр в исследовании не измеряли.

Согласно зарубежным литературным источникам, влияние носительства LOF-аллелей на риск ишемических событий в общей популяции до сих

пор остается дискуссионным. Предшествующий субанализ исследований с прасугрелом [12] и тикагрелором [13], в которых принимали участие пациенты с ОКС (нестабильная стенокардия и ИМ), показал роль носительства LOF-аллелей. Больные с указанным генотипом имели достоверно больше ишемических событий при терапии клопидогрелом, а не прасугрелом или тикагрелором. Данное обстоятельство частично объясняет преимущество в профилактике ишемических событий прасугрела и тикагрелора в сравнении с клопидогрелом. Однако в другом анализе 32 исследований, проведенном М.В. Holmes с коллегами, включавшем 42 016 пациентов, не выявлено связи особенностей генотипа *CYP2C19* с клиническими сердечно-сосудистыми событиями, хотя носительство дефектных аллелей *CYP2C19* обуславливало снижение уровня активного метаболита клопидогрела в крови [14].

В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь гомозиготного варианта *CYP2C19**2 с риском ишемических событий. Исходя из этого больным ИМ, по поводу которого выполнена реваскуляризация, целесообразно генетическое тестирование во время стационарного этапа лечения для определения стратегии антитромботической терапии. Наличие генотипа *CYP2C19* (*2/*2) может быть основанием для назначения пациенту тикагрелора или прасугрела в виде монотерапии или двойной антитромботической терапии в зависимости от профиля риска кровотечения. В случае высокого риска геморрагических осложнений измерение остаточной реактивности тромбоцитов может быть использовано как для решения вопроса о сохранении терапии клопидогрелом или при деэскалационном подходе (переход от терапии тикагрелором или прасугрелом на клопидогрел).

Наличие аллелей GOF *CYP2C19* (*17), способствующих увеличению концентрации активных метаболитов клопидогрела, может повышать риск развития кровотечения у пациентов на фоне лечения. Однако в литературе данные различаются – от отсутствия до повышенного риска кровотечения [20–22]. Так, в исследовании PLATO у пациентов, имевших генотип GOF *CYP2C19*, частота больших кровотечений была значительно чаще, чем у больных с «диким» типом или LOF-аллелями (11,9 против 9,5% соответственно; $p = 0,022$) [23].

В представленной работе в течение 12 мес. наблюдения у 14 пациентов развилось

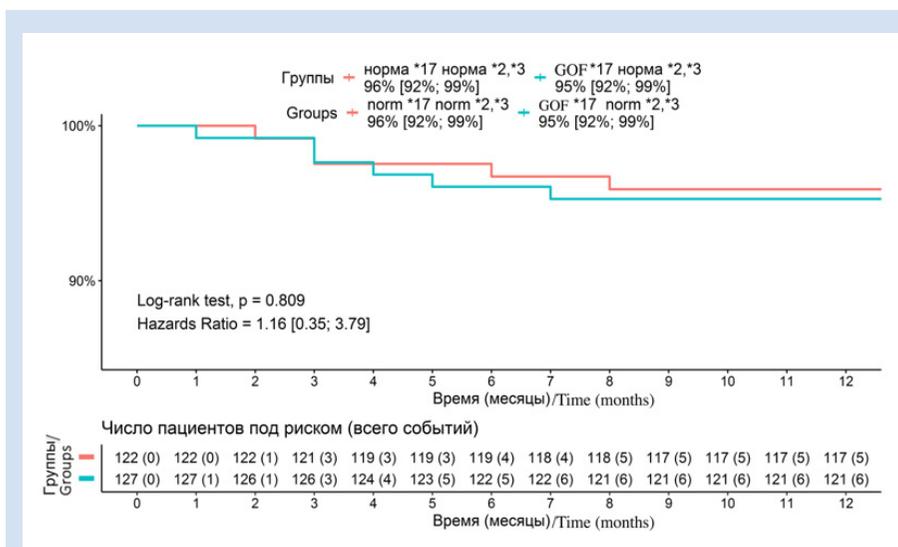


Рисунок 5. Кровотечение в течение 12 мес. наблюдения

Figure 5. Bleeding at 12-month follow-up

Note: GOF – gain of function.

кровотечение, потребовавшее переливания компонентов крови или госпитализации в стационар: у 4% больных с «диким» типом, у 2% с гетерозиготным и у 11% с гомозиготным типами GOF *CYP2C19**17. С учетом особенностей проведения исследования, выбранных конечных точек оценить малые или клинически невыраженные кровотечения не представлялось возможным. С использованием многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготное носительство аллелей *CYP2C19**17 служит предиктором развития кровотечения только в сочетании с повышенным уровнем креатинина крови и молодым возрастом. Значение же GOF-аллеля как изолированного предиктора развития ишемических событий не выявлено в ходе исследования, вероятно, ввиду недостаточного размера выборки. Тем не менее при обнаружении гомозиготного носительства GOF-аллеля и при наличии дополнительных факторов риска кровотечения может быть рекомендована моно-терапия клопидогрелом.

Заключение

Наличие полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели *2, *3) не оказывает влияния на частоту развития комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) носительства аллелей, снижаю-

щих метаболизм клопидогрела, является предиктором развития комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения.

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогрела, служит предиктором повторного ИМ после реваскуляризации миокарда через 12 мес.;

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*17/*17) носительства аллелей, повышающих метаболизм клопидогрела, выступает предиктором развития кровотечений у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. терапии клопидогрелом лишь в сочетании с повышенным уровнем креатинина крови и молодым возрастом.

Конфликт интересов

И.О. Гражданкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Кретов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гражданкин Игорь Олегович, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3857-7705

Байструков Виталий Игоревич, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Кретов Евгений Иванович, доктор медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7109-9074

Прохорихин Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3247-8290

Author Information Form

Grazhdankin Igor O., Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3857-7705

Baystrukov Vitaly I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Kretov Evgeny I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "Central Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7109-9074

Prokhorikhin Alexey A., PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3247-8290

Чернявский Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Chernyavsky Alexander M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Вклад авторов в статью

ГИО – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БВИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАА – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЧАМ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

GIO – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BVI – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEI – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ChAM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. healthdata.org [Internet]: Institute for Health Metrics and Evaluation IHME—measuring what matters. [accessed 09.06.2022]. Available at: <http://www.healthdata.org>.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
3. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
4. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehz159.
5. Shah R., Wilkins E., Nichols M., Kelly P., El-Sadi F., Wright F.L., Townsend N. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J*. 2019;40(9):755-764. doi: 10.1093/eurheartj/ehy378.
6. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
7. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
8. Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., Lanan F., Lopez-Jaramillo P., Gupta R., Diaz R., Avezum A., Oliveira G.B.F., Wielgosz A., Parambath S.R., Mony P., Alhabib K.F., Temizhan A., Ismail N., Chifamba J., Yeates K., Khatib R., Rahman O., Zatonska K., Kazmi K., Wei L., Zhu J., Rosengren A., Vijayakumar K., Kaur M., Mohan V., Yusufali A., Kelishadi R., Teo K.K., Joseph P., Yusuf S. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785-794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
9. Scholz K.H., Maier S.K.G., Maier L.S., Lengenfelder B., Jacobshagen C., Jung J., Fleischmann C., Werner G.S., Olbrich H.G., Ott R., Mudra H., Seidl K., Schulze P.C., Weiss C., Haimerl J., Friede T., Meyer T. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1065-1074. doi: 10.1093/eurheartj/ehy004.
10. Gan X.D., Wei B.Z., Fang D., Fang Q., Li K.Y., Ding S.L., Peng S., Wan J. Efficacy and safety analysis of new P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2313-23. doi: 10.1185/03007995.2015.1098600.
11. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
12. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

- N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
13. Galeazzi R., Olivieri F., Spazzafumo L., Rose G., Montesanto A., Giovagnetti S., Cecchini S., Malatesta G., Di Pillo R., Antonicelli R. 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.
14. Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D., Casas J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(24):2704-2714. doi:10.1001/jama.2011.1880.
15. Rideg O., Komócsi A., Magyarlaki T., Tokés-Füzesi M., Miseta A., Kovács G.L., Aradi D. Impact of genetic variants on post-clopidogrel platelet reactivity in patients after elective percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1269-80. doi: 10.2217/pgs.11.73.
16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):620-33. doi: 10.1038/nrcardio.2012.122.
17. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie M.C., Sonntag F., Uva M.S., Storey R.F., Wijns W., Zahger D.; ESC Committee for Practice Guidelines. 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/ehr236.
18. Ionova Y., Ashenhurst J., Zhan J., Nhan H., Kosinski C., Tamraz B., Chubb A. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1298-1306. doi: 10.1111/cts.12830.
19. Mega J.L., Hochholzer W., Frelinger A.L. 3rd, Kluk M.J., Angiolillo D.J., Kereiakes D.J., Isserman S., Rogers W.J., Ruff C.T., Contant C., Pencina M.J., Scirica B.M., Longtine J.A., Michelson A.D., Sabatine M.S. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20):2221-8. doi: 10.1001/jama.2011.1703.
20. Harmsze A.M., van Werkum J.W., Hackeng C.M., Ruven H.J., Kelder J.C., Bouman H.J., Breet N.J., Ten Berg J.M., Klungel O.H., de Boer A., Deneer V.H. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(3):169-75. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3.
21. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schömig A., von Beckerath N., Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
22. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J., Figg W.D., Spencer S.D., Pacanowski M.A., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost*. 2013;11(9):1640-6. doi: 10.1111/jth.12342.
23. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J., Husted S., Katus H., Steg P.G., Shah S.H., Becker R.C. PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.

Для цитирования: Гражданкин И.О., Байструков В.И., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Чернявский А.М. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на клинические исходы пациентов с инфарктом миокарда в течение 12-месячного периода наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(3): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28

To cite: Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Kretov E.I., Prokhorikhin A.A., Chernyavsky A.M. Impact of CYP2C19 gene polymorphisms on clinical outcomes in patients with myocardial infarction during 12-month follow-up. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28
