

# Сравнительная оценка влияния носительства полиморфизма генов CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом

© Кантемирова Б. И.<sup>1</sup>, Абдуллаев М. А.<sup>1</sup>, Чернышева Е. Н.<sup>1</sup>, Китиашвили И. З.<sup>2</sup>, Жаркова З. В.<sup>1</sup>, Романова А. Н.<sup>1</sup>, Коновалова Е. Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> — МГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из самых распространённых причин смерти во всём мире. Фармакокинетические свойства лекарственных средств, используемых для лечения ИБС, зависят от генетических факторов, включая генотипы CYP2C19, CYP2C9 и CYP4F2. Однако, существующие исследования генетической основы ответа на лечение у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), имеют противоречивые результаты, требуя более подробного исследования. **Цель.** В данном исследовании мы изучили распределение генотипов CYP2C19\*2, CYP2C9\*2 и CYP4F2\*3 среди 59 пациентов с диагнозом ОКС, которые получали двойную антиагрегантную терапию. **Методы.** Использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения генотипов CYP2C19, CYP2C9 и CYP4F2. Проведён корреляционный анализ результатов носительства генотипов и клинико-лабораторных показателей пациентов. **Результаты.** Распределение генотипов CYP2C9\*2 было следующим: дикий генотип (CC) встречался с частотой 78 % (45 пациентов), гетерозиготы (CT) — 22 % (12 пациентов), гомозиготы (TT) не обнаружены. Генотип CYP4F2\*3 распределился следующим образом: 56,14 % (32 пациента) имели дикий генотип (CC), 31,5 % (18 пациентов) были гетерозиготами со сниженной активностью фермента (CT), 12,36 % (7 пациентов) были гомозиготами по аллели T (TT). Распределение аллелей и генотипов CYP2C9 не соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 21,55; p = 0,044$ ), в то время как распределение аллелей и генотипов CYP4F2 соответствовало этому закону ( $\chi^2 = 3,61; p = 0,0574$ ). **Заключение.** Настоящее исследование показало высокую распространённость генотипов CYP2C9\*2 (CT) и CYP4F2\*3 (CT и TT) среди пациентов с острым коронарным синдромом. Носительство полиморфизма CYP2C19\*2 было значимо связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что генетическое тестирование может предоставить ценную информацию для стратификации риска и персонализированного лечения пациентов с острым коронарным синдромом.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; антиагреганты; клопидогрел; CYP2C19; CYP2C9; CYP4F2; полиморфизм

## Для цитирования:

Кантемирова Б. И., Абдуллаев М. А., Чернышева Е. Н., Китиашвили И. З., Жаркова З. В., Романова А. Н., Коновалова Е. Р. Сравнительная оценка влияния носительства полиморфизма генов CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):46–55. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-46-55>

**Поступила:** 21 мая 2023 г. **Принята:** 31 мая 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

## Comparative study of the CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 gene polymorphisms impact on the clinical and laboratory characteristics of acute coronary syndrome patients

© Bela I. Kantemirova<sup>1</sup>, Musalitdin A. Abdullaev<sup>1</sup>, Elena N. Chernysheva<sup>1</sup>, Irakli Z. Kitiashvili<sup>2</sup>, Zinaida V. Zharkova<sup>1</sup>, Aleksandra N. Romanova<sup>1</sup>, Ekaterina R. Konovalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Astrakhan state medical university, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> — A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Abstract. Background.** Coronary heart disease (CHD) is one of the most common causes of death worldwide. The pharmacokinetic properties of drugs used to treat coronary heart disease depend on genetic factors, including the genotype of CYP2C19, CYP2C9 and CYP4F2. However, existing studies of the genetic basis of the response to treatment in patients with acute coronary syndrome (ACS) have contradictory results, requiring a more detailed study. **Goal.** In this study, we studied the distribution of the genotypes of CYP2C19\*2, CYP2C9\*2 and CYP4F2\*3 among 59 patients diagnosed with ACS who received dual antiplatelet therapy. **Methods.** The polymerase chain reaction (PCR) method was used to determine the genotypes of CYP2C19, CYP2C9 and CYP4F2. A correlation analysis of the results of genotype carriage and clinical and laboratory parameters of patients was carried out. **Results.** The distribution of CYP2C9\*2 genotypes was as follows: wild genotype (CC) was found with a frequency of 78 % (45 patients), heterozygotes (CT) — 22 % (12 patients), homozygotes (TT) were not detected. The CYP4F2\*3 genotype was distributed as follows: 56.14 % (32 patients) had a wild genotype (CC), 31.5 % (18 patients) were heterozygotes with reduced enzyme activity (CT), 12.36 % (7 patients) were homozygotes for the T (TT) allele. The distribution of alleles and genotypes of CYP2C9 did not correspond to the Hardy-Weinberg equation ( $\chi^2 = 21.55; p = 0.044$ ), while the distribution of alleles and genotypes of CYP4F2 corresponded to it ( $\chi^2 = 3.61; p = 0.0574$ ). **Conclusion.** The study

showed a high prevalence of the genotypes *CYP2C9\*2* (CT) and *CYP4F2\*3* (CT and TT) among patients with acute coronary syndrome. The carriage of *CYP2C19\*2* was significantly associated with adverse cardiovascular events in patients. These results suggest that genetic testing can provide valuable information for risk stratification and personalized treatment of patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** pharmacogenetics; antiplatelet agents; clopidogrel; *CYP2C19*; *CYP2C9*; *CYP4F2*; polymorphism

#### For citations:

Kantemirova BI, Abdullaev MA, Chernysheva EN, Kitiashvili IZ, Zharkova ZV, Romanova AN, Konovalova ER. Comparative study of the *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP4F2* gene polymorphisms impact on the clinical and laboratory characteristics of acute coronary syndrome patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2023;(1):46–55. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-46-55>

**Received:** May 21, 2023. **Accepted:** May 31, 2023. **Published:** June 30, 2023.

## Введение / Introduction

В настоящее время острый коронарный синдром (ОКС) является одной из наиболее распространённых причин госпитализации и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по всему миру [1]. Хирургическое вмешательство в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является эффективным методом лечения ОКС, позволяя улучшить качество жизни и увеличить выживаемость пациентов [2]. Пациентам после проведения ЧКВ назначается двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) с целью предупредить риск возникновения тромбоза стента. Клопидогрел наряду с остальными антиагрегантными средствами по-прежнему является часто назначаемым антиагрегантом в составе ДАТ.

До госпитализации у пациентов с ОКС приём ДАТ не влияет на активность факторов свертывания крови, но способствует снижению агрегации тромбоцитов, которые повышают свою активность в первые сутки развития ОКС. У пациентов с ОКС замедлены процессы антитромбоцитарной активности эндотелия сосудов, и повышена чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации. В первые сутки развития ОКС происходит внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, усиление высвобождения факторов свертывания тромбоцитов и фактора Виллебранда, который является носителем прокоагулянтного фактора VII [3].

В настоящее время установлено, что наиболее значимую роль в процессе формирования активного метаболита клопидогрела играет изофермент P-450 *CYP2C19*, в то время как другие изоферменты, такие как *CYP2B6*, *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, участвуют в этом процессе в меньшей степени [4–8]. Активность вышеупомянутых ферментов генетически детерминирована. Среди них, наиболее исследована связь между наличием минорных аллелей гена *CYP2C19\*2* и *\*3* и развитием лабораторной и клинической резистентности к клопидогрелу. Носительство полиморфных аллелей генов, участвующих в метаболизме клопидогрела, является не модифицируемым фактором, который оказывает влияние на эффективность данного препарата.

Тромбоциты являются уникальными клетками крови, обеспечивающими гемостаз. Структурно тромбоцит состоит из трёх зон: периферической, золя-геля и внутриклеточных органелл [9]. Периферическая зона

содержит плазматические факторы свертывания, ферменты и рецепторы, необходимые для активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации. Мембрана тромбоцитов содержит фосфолипидную матрицу, создающую активные коагуляционные комплексы с плазменными факторами свертывания крови, а также фосфолипазу A2, способствующую синтезу простагландинов из арахидоновой кислоты. Метаболиты простагландинов формируют тромбоксан A2, вызывающий агрегацию тромбоцитов при повреждении эндотелия сосудов во время острого сердечно-сосудистого события. Фосфолипаза A2 также контактирует с фактором Виллебранда, адгезирующимся к субэндотелию в зоне повреждения [10]. Гликопротеины I, II и III, находящиеся в фосфолипидном слое мембраны тромбоцитов, играют важную роль в процессе агрегации и ретракции сгустка тромбоцитов. Активация тромбоцитарного звена гемостаза способствует развитию каскада гемостатических изменений в первые сутки развития ОКС и требует проведения не только антитромбоцитарной, но и антикоагулянтной терапии [11].

Известно, что изофермент *CYP2C9* принимает участие в метаболизме варфарина, который применяется для профилактики и лечения тромбозов. Для правильного подбора дозы варфарина и предотвращения кровотечений важно знать полиморфизм *CYP2C9* у пациента [12]. Изучение влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность клопидогрела является менее изученным вопросом в сравнении с оценкой вклада полиморфизма гена *CYP2C19*. В отличие от детального изучения влияния полиморфизмов гена *CYP2C9* на метаболизм варфарина, меньше известно о том, как эти полиморфизмы влияют на эффективность клопидогрела. Исследования показали, что носительство минорных аллелей гена *CYP2C9* снижает максимальную концентрацию  $C_{max}$  на 47 % ( $p = 0,006$ ), площадь под кривой AUC активного метаболита клопидогрела на 40 % ( $p = 0,043$ ) и характеризуется на 37 % меньшим снижением агрегации тромбоцитов через 4 часа после приёма нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг ( $p = 0,046$ ), по сравнению с дикой аллелью [13]. Работы *Месистской Д.Ф. и соавт.* подтвердили обнаружение высокого уровня остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов, являющихся носителями минорных генотипов *CYP2C9*, по сравнению с носителями дикого генотипа [14]. Исследование *Harmsze A и соавт.* также доказало, что носитель-

ство аллеля *CYP2C9\*3* характеризуется значительно более высоким уровнем ВОРТ ( $p < 0,05$ ) и клинической резистентностью (ОР: 11,1, 95 % ДИ: 1,6–78,8,  $p = 0,016$ ), чем у носителей аллеля дикого типа в группе из 428 пациентов, перенёвших ЧКВ на фоне терапии клопидогрелом [15].

Одновременно с этим, имеются исследования, подтверждающие значимость носительства минорного аллеля гена *CYP4F2\*3* в формировании ВОРТ и недостаточной эффективности клопидогрела. Исследователями было изучено влияние полиморфизма гена *CYP4F2* на активность тромбоцитов у 89 пациентов с ИБС, получавших клопидогрел в составе ДАТ. Установлено, что гетерозиготы с генотипом GA по полиморфному маркеру *CYP4F2 G1347A* имеют более высокий уровень агрегации тромбоцитов, чем носители генотипа GG ( $p = 0,04$ ) или AA ( $p = 0,01$ ) [5]. Кроме того, проведённое исследование китайских коллег показало, что носительство гаплотипа GGGT, состоящего из rs2108622-rs3093100-rs3093105-rs3093135, связано с высоким риском развития ИБС (ОШ = 4,367, 95 % ДИ (доверительный интервал): 2,241 ~ 8,510;  $p < 0,001$ ), в то время как носительство гаплотипа GGTA связано с низким риском развития ИБС (ОШ = 0,450, 95 % ДИ: 0,111 ~ 0,777,  $p < 0,001$ ) [16]. Найденные закономерности могут быть использованы в качестве потенциальных предикторов развития ИБС [17]. Стоит отметить, что *CYP4F2* является ключевым ферментом в метаболизме витамина К, который участвует в функционировании системы свёртывания крови. Известно, что носительство полиморфных аллелей гена *CYP4F2* может влиять на подбор дозировки варфарина у пациентов [18].

Таким образом, изучение влияния полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *CYP2C9* и *CYP4F2* на клинико-лабораторные характеристики пациентов является актуальной задачей для персонализации антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ.

## Материалы и методы исследования / Materials and methods of research

В исследовании приняли участие 59 пациентов с ОКС, которым потребовалась ЧКВ в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы № 3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань), в период с октября 2020 г. по май 2021 г. До поступления в стационар, пациенты находились на двойной антиагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота + производное тиенопиридинов (клопидогрел) — 40 (67,79 %) или ацетилсалициловая кислота + тикагрелор — 19 (32,21 %).

Для сравнения клинических групп была использована стратификация по наличию аллели *CYP2C19\*2*. Первая группа состояла из 43 пациентов с ОКС, которые являлись носителями дикого генотипа 1/1 гена

*CYP2C19*. Вторая группа включала 14 пациентов, которые были носителями промежуточного генотипа 1/2 гена *CYP2C19*. Третья группа состояла из двух пациентов с ОКС, которые были носителями полиморфного генотипа 2/2 гена *CYP2C19*. Результаты генотипирования были связаны с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ОКС. Кроме того, пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия аллелей генов *CYP2C9* и *CYP4F2*: первая группа — носители дикого генотипа CC, вторая группа — гетерозиготы CT, а третья группа — гомозиготы TT с медленным метаболизмом. Промежуточные метаболиты были объединены с медленными генотипами при статистической обработке результатов.

Определение полиморфных последовательностей гена *CYP2C19\*2* (*rs4244285*), *CYP2C9\*2* (*rs1799853*) и *CYP4F2\*3* (*rs2108622*) проводили на ПЦР-анализаторе BioRad CFX96 в научно-исследовательском центре ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России г. Астрахани. Детекцию генотипов *CYP2C19* у пациентов с ОКС осуществляли с помощью диагностического набора «ГенТест *CYP2C19*», производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва). Определение полиморфных последовательностей генов *CYP2C9\*2* и *CYP4F2\*3* осуществляли с помощью диагностического набора «ГенТест *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C9*», производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Для сравнения частоты признаков в группах сравнения применяли программу статистической обработки StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Переменные факторы были проанализированы с помощью скорректированного 95 % ДИ. Для анализа различий между группами использовались критерии хи-квадрат, Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для статистической обработки данных использовались также описательные методы статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение).

Все участники исследования письменно подтвердили своё информированное согласие на участие в исследовании. В работе с больными соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Минздрава России» (протокол № 2 от 14.04.2021).

## Результаты / Results

Средний возраст пациентов в общей выборке был  $62,17 \pm 12,45$  года (95 % ДИ 35,23–93,03). Среди обследованных пациентов женщин было 27 (45,76 %; 95 % ДИ 0,24–0,56), мужчин — 32 (54,24 %; ДИ 0,43–0,85). Практически все больные имели избыточный индекс массы тела. Среднее значение индекса массы тела в об-



шей группе наблюдения ( $n = 59$ ) составило  $29,0 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 19–39).

Частоты генотипов *CYP2C19*\*2 соответствовали уравнению Харди-Вайнберга:  $\chi^2 = 2,3896$ ;  $p = 0,1221$ . Дикий генотип \*1/\*1 *CYP2C19* был определён у 43 (72,8 %) пациентов, гетерозиготный генотип \*1/\*2 — у 14 (23,7 %), а гомозиготный генотип \*2/\*2 — у 2 больных (3,5 %).

В таблице 1 отображены результаты анализа по изучению влияния носительства генотипов *CYP2C19* (rs4244285) на клинико-лабораторные особенности пациентов с ОКС. По гендерному признаку, пациенты с ОКС были распределены в подгруппы наблюдения с учётом генетических особенностей гена *CYP2C19* равномерно ( $p = 0,063$ ).

Среди пациентов с ОКС, носители минорных аллелей гена *CYP2C19*, получающие клопидогрел, имели статистически достоверную разницу в частоте развития тромбозов и рестенозов стента. Для данной группы пациентов выявлена высокая частота клинической резистентности к клопидогрелу, что объясняется невозможностью активации пролекарства клопидогрел в его активную форму.

У пациентов с ОКС, в зависимости от диагностики носительства генотипа гена *CYP2C19*, были обнаружены статистически значимые различия в нескольких лабораторных показателях, таких как протромбиновое время (ПТВ) —  $p < 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни), международное нормализованное отношение (МНО) —  $p < 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни) и активированное частичное тромбопластиновое время —  $p < 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни) (табл. 2).

Генотипы *CYP4F2*\*3 распределились у больных с ОКС следующим образом: 32 (56,14 %) пациентов имели нормальный генотип (CC); 18 (31,5 %) являлись гетерозиготами (CT) со сниженной активностью фермента, 7 (12,36 %) пациентов были гомозиготными по аллели T (генотип TT). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 3,61$ ;  $p = 0,0574$ ).

Результаты нашего анализа не показали статистически значимых различий в частоте возникновения тромбозов и рестенозов стентов у пациентов с ОКС в течение первых шести месяцев после установки стента в зависимости от наличия наследственно-обусловленного полиморфизма гена *CYP4F2*\*3 (табл. 3).

У пациентов, являющихся гетеро- и гомозиготами по минорным аллелям гена *CYP4F2*, были обнаружены статистически значимые различия в показателях АЧТВ и холестерина — U-критерий Манна-Уитни:  $p < 0,001$ ; и  $p < 0,001$ ,  $p = 0,023$ . Однако, по другим показателям, таким как глюкоза крови, триглицериды и ИМТ, статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 4).

Проведённое исследование не показало статистически значимых различий в частоте возникновения клинической резистентности к клопидогрелу у пациентов с ОКС после ЧКВ в зависимости от наличия минорной аллели гена *CYP2C9*. Также не было обнаружено статистически значимых различий в частоте развития тромбоза и рестеноза стента у пациентов с ОКС в течение первых 6 месяцев после установки стента в зависимости от носительства полиморфизма гена *CYP2C9* (табл. 5).

Таблица 1

Влияние носительства генотипов *CYP2C19*\*2 на клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом после ЧКВ

Table 1

The effect of carrying *CYP2C19*\*2 genotypes on the clinical features of patients with acute coronary syndrome after PCI

Показатель	Категории	Генотипы <i>CYP2C19</i> *2		p
		Генотип *1/*1 (n = 43) абс.знач/ %	Генотипы *1/*2+*2/*2 (n = 16) абс.знач/ %	
Основной диагноз при поступлении	ИБС, не Q-образующий инфаркт миокарда	6(13,04)	0 (0,0)	< 0,001* $\chi^2$ Пирсона
	ИБС, Q-образующий инфаркт миокарда	20 (46,6)	1 (6,2)	
	ИБС, нестабильная стенокардия	15 (34,9)	2 (12,5)	
	ИБС, нестабильная стенокардия, тромбоз стента	0 (0,0)	2 (12,5)	
	ИБС, инфаркт миокарда, тромбоз стента	2 (4,65%)	11 (68,8)	
Коронарография Гемодинамически незначимый стеноз стента	Гемодинамически значимый стеноз стента	0	12 (75 %)	< 0,001* Точный критерий Фишера
		2 (4,65 %)	4(25 %)	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$ .  
Note: the sign “\*” indicates the reliability of differences  $p < 0.05$ .

Таблица 2

Влияние носительства генотипов *CYP2C19\*2* на показатели гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом после ЧКВ

Table 2

The effect of carrying *CYP2C19\*2* genotypes on hemostasis parameters in patients with acute coronary syndrome after PCI

Генотипы <i>CYP2C19*2</i>	Тромбоциты ( $10^9/л$ )		<i>p</i>
	М ± SD	95% ДИ	
*1/*1 (n = 43)	223 ± 42	191– 255	0,328 U–критерий Манна–Уитни
*1/*2+*2/*2 (n = 16)	261 ± 110	203–320	
*1/*1 (n = 43)	Протромбиновое время (сек)		<i>p</i>
	Me	25 %Q – 75 %Q	
	13,67±2,8	12 – 15	< 0,001* U–критерий Манна–Уитни
*1/*2+*2/*2 (n = 16)	11,0±1,3	11 – 12	
*1/*1 (n = 43)	МНО		<i>p</i>
	Me	25 %Q – 75 %Q	
	1,7±0,7	1–1	0,047* U–критерий Манна–Уитни
*1/*2+*2/*2 (n = 16)	1,1±0,2	1–1	
*1/*1 (n = 43)	АЧТВ (сек)		<i>p</i>
	Me	25%Q – 75%Q	
	28,0±9,4	25–44	< 0,001* U–критерий Манна–Уитни
*1/*2+*2/*2 (n = 16)	18,0±1,2	18–19	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$ .  
 Note: the sign “\*” indicates the reliability of differences  $p < 0.05$ .

Таблица 3

Влияние носительства генотипов *CYP4F2\*3* на клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом после ЧКВ

Table 3

The effect of carrying *CYP4F2\*3* genotypes on the clinical features of patients with acute coronary syndrome after PCI

Показатель	Категории	Генотипы <i>CYP4F2*3</i>		<i>p</i>
		Генотип С/С (n = 32) абс.знач/ %	Генотипы С/Т+Т/Т (n = 25) абс.знач/ %	
Основной диагноз	ИБС, не Q-образующий инфаркт миокарда	4(12,5)	1 (4,0)	0,776
	ИБС, Q-образующий инфаркт миокарда	12 (37,5)	11 (44)	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия	8 (25,0)	7 (28)	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия, тромбоз стента	0 (0,0)	1 (4)	
	ИБС, инфаркт миокарда, тромбоз стента	8 (25,0)	5 (20)	
Коронарография	Гемодинамически значимый тромбоз и рестеноз стента	5 (15,62)	5 (2,0)	0,210
	Гемодинамически незначимый тромбоз и рестеноз стента	3 (9,37)	1 (4)	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$ .  
 Note: the sign “\*” indicates the reliability of differences  $p < 0.05$ .

Таблица 4

Влияние носительства генотипов *CYP4F2\*3* на лабораторные показатели гемостаза и липидного обмена у пациентов с острым коронарным синдромом после ЧКВ

Table 4

The effect of carrying *CYP4F2\*3* genotypes on laboratory parameters of hemostasis and lipid metabolism in patients with acute coronary syndrome after PCI

Группы пациентов по исследуемому признаку, генотипы гена <i>CYP4F2*3</i>	Тромбоциты ( $10^9/л$ )		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	
C/C	249 ± 59	200 – 299	0,672 U–критерий Манна–Уитни
C/T+T/T	272 ± 136	159 – 385	
C/C	Протромбиновое время (сек)		<i>p</i>
	Me	25 %Q – 75 %Q	
	14	12 – 15	0,484 U–критерий Манна–Уитни
C/T+T/T	12	12 – 13	
C/C	МНО		<i>p</i>
	Me	25 %Q – 75 %Q	
	1	1 – 1	0,397 U–критерий Манна–Уитни
C/T+T/T	1	1 – 1	
C/C	АЧТВ (сек)		<i>p</i>
	Me	25 %Q – 75 %Q	
	26	19 – 29	< 0,001* U–критерий Манна–Уитни
C/T+T/T	19	18 – 19	
C/C	Холестерин		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	
	5 ± 1	4 – 5	0,023* U–критерий Манна–Уитни
C/T+T/T	6 ± 2	5 – 7	

Примечание: знаком «\*» отмечена достоверность отличий  $p < 0,05$ .

Note: the sign “\*” indicates the reliability of differences  $p < 0,05$ .

Таблица 5

Влияние носительства генотипов *CYP2C9* на клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом после ЧКВ

Table 5

The effect of carrying the *CYP2C9* genotypes on the clinical features of patients with acute coronary syndrome after PCI

Показатель	Категории	Генотипы <i>CYP2C9</i>		<i>p</i>
		Генотип *1/*1 ( <i>n</i> = 45) абс.знач/ %	Генотип *1/*2 ( <i>n</i> = 12) абс.знач/ %	
Основной диагноз	ИБС, не Q-образующий инфаркт миокарда	6(13,33)	1 (8,47)	0,413
	ИБС, Q-образующий инфаркт миокарда	14 (31,11)	4 (33,33)	
	ИБС, прогрессирующая стенокардия	11(24,44)	2 (16,6)	
	Инфаркт миокарда, тромбоз стента	14 (31,12)	5 (41,6)	
Коронарография	Гемодинамически значимый стеноз стента	5 (11,11)	3 (25)	1,000
	Гемодинамически незначимый стеноз стента	9 (20)	2 (16,6)	

## Обсуждение / Discussion

По результатам настоящего исследования у пациентов с ОКС, прошедших лечение в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии и Городской клинической больнице № 3 им. С.М. Кирова в г. Астрахани, наблюдались статистически значимые различия в диагнозах при поступлении и в лабораторных показателях крови, в зависимости от генотипа *CYP2C19*. Научные исследования подтверждают, что у носителей генотипов «медленных метаболизаторов» *CYP2C19\*2* (*rs4244285*; генотипы  $*1/*2 + *2/*2$ ) наблюдается очень медленная или практически отсутствует (*rs4244285*, генотип  $*2/*2$ ) биотрансформация пролекарства клопидогрел в активную форму [19, 20]. Результаты нашего исследования показали, что у 16 (27,2 %) жителей Астраханского региона, страдающих ОКС, было выявлено носительство полиморфных аллелей гена *CYP2C19* с замедленной функцией фермента.

В нашем исследовании среди 59 человек из общей выборки 67,79% пациентов с ОКС на догоспитальном этапе принимали комбинацию препаратов клопидогрел+ацетилсалициловая кислота. Данный факт может свидетельствовать о связи между недостаточной активацией клопидогрела у пациентов с замедленной функцией фермента и низкой антиагрегантной активностью препарата. Это, в свою очередь, могло спровоцировать развитие тромбоза ранее установленного стента с гемодинамически значимым стенозом у 75 % пациентов. В пользу этого говорит тот факт, что наибольшие изменения в лабораторных показателях, измеренных в первые сутки после госпитализации, наблюдались в показателях, характеризующих коагуляционный процесс гемостаза: ПТВ, МНО и АЧТВ. Очевидно, что процесс обеспечения гемодинамической стабильности в первые сутки развития ОКС или инфаркта миокарда представляет собой сложную и многогранную задачу.

Пациенты с ВОРТ, являющиеся носителями полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, и принимающие клопидогрел в составе ДАТ, имеют высокий риск развития острых коронарных тромбозов и тромбозов стентов [21, 22]. Наше исследование выявило, что 75% пациентов с ОКС, которые являлись носителями полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, имели тромбоз ранее установленного стента с гемодинамически значимым стенозом. Таким пациентам необходимо проводить генотипирование, и если факт носительства минорных аллелей гена *CYP2C19* подтверждается, то клопидогрел следует заменить на альтернативный препарат — тикагрелор или прасугрел. В России методы фармакогенетического тестирования (ФГТ) при лечении ОКС пока широко не имплементированы. Данная ситуация может быть улучшена посредством исследований по фармакоэкономической оценке имплементации ФГТ, с последующим включением генотипирования в стандарты медицинской помощи для данной категории пациентов [20].

Модифицируемые факторы, такие как диабет, курение, ожирение и высокий ИМТ, также являются широко обсуждаемыми медицинским сообществом факторами, способными привести к тромбозу стента [23]. Научные исследования доказывают, что пациенты с ожирением, особенно с ИМТ > 30, могут иметь недостаточную дозировку тиенопиридина после стентирования, что может объясняться более высокой активацией тромбоцитов, вызванной стимуляцией рецепторов тромбина [24, 25]. В настоящем исследовании нами не было выявлено статистически значимых различий в ИМТ между пациентами, обладающими диким генотипом *CYP4F2*, и носителями полиморфных аллелей ( $p = 0,324$ ).

Ранее проведённое исследование показало, что уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) оказывают влияние на клинические исходы у пациентов, перенёвших ЧКВ [8]. Такая связь была обнаружена и в других исследованиях. Например, при длительном наблюдении низкие уровни ЛПВП в сочетании с воспалительными биомаркерами влияют на клинические исходы после стентирования сонных артерий [26]. Согласно результатам исследования, скорректированное отношение рисков для первичной конечной точки составило 0,97 на каждое увеличение уровня холестерина-ЛПВП на 1 дл (95% доверительный интервал 0,95–0,99,  $p = 0,002$ ), а также 2,7 [95 % ДИ 1,6–4,4,  $p < 0,001$ ] для низкого уровня ЛПВП (< 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин). В результате нашего исследования было обнаружено статистически значимое повышение уровня холестерина у пациентов, являющихся носителями минорных аллелей гена *CYP4F2* ( $p = 0,023$ ,  $p < 0,05$ ). Вероятно, этот фактор может оказывать модифицирующее воздействие на активацию тромбоцитарных процессов и способствовать развитию неблагоприятных клинических исходов у пациентов после проведения ЧКВ.

Известно, что активность изофермента *CYP4F2* важна для метаболизма провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и получения анти-тромбоцитарного и сосудорасширяющего метаболита 20-НЕТЕ, который блокирует тромбоцитарный рецептор  $PGH_2$ , предотвращая связывание  $TxA_2$ ; предположительно, в случае носительства гетеро- или гомозиготного генотипов *CYP4F2\*3* (*CT* и *TT*) у пациентов с ОКС и инфарктом миокарда уровень арахидоновой кислоты может оставаться повышенным, что в свою очередь повышает активность тромбоцитов [7]. В ходе нашего исследования было обнаружено статистически значимое различие в значениях АЧТВ у пациентов в зависимости от их генотипа *CYP4F2*, при чём пациенты с минорным аллелем этого гена имели существенно более низкие значения АЧТВ, что, вероятно, связано с активацией фактора Виллебранда в первые сутки развития ОКС и последующим повышением коагуляционного звена гемостаза —  $p < 0,001$ . Нами не было обнаружено статистически

значимой корреляции между носительством минорного аллеля гена *CYP2C9* и эффективностью клопидогрела в составе ДАТ, а также с развитием тромбозов и рестенозов стента у пациентов, перенёвших повторный ОКС в течение первых 6 месяцев после коронарного стентирования. Мы предполагаем, что это обусловлено, в первую очередь, ограниченным размером выборки пациентов, включённых в исследование, а также возможно, низкой частотой встречаемости минорных аллелей гена *CYP2C9* у жителей Астраханского региона, страдающих ОКС.

### Ограничения исследования / Limitations of the study

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, размер выборки был небольшим (59 пациентов), что может снизить статистическую значимость и воспроизводимость результатов. Во-вторых, мы не учитывали влияние других генетических факторов, таких как полиморфизмы *ABCB1* и *PON1*, которые также могут влиять на фармакокинетику и эффективность антиагрегантных средств. В-третьих, мы не проводили измерение уровня агрегации тромбоцитов у пациентов для оценки функционального влияния полиморфных генотипов *CYP2C19*, *CYP2C9* и *CYP4F2*. Также, нами не проводилось проспективного наблюдения за пациентами для оценки долгосрочных исходов лечения. Поэтому, наши результаты требуют подтверждения в более крупных и многоцентровых исследованиях с использованием более точных методов оценки антиагрегантного эффекта.

### Заключение / Conclusion

Результаты настоящего исследования показали, что полиморфизм гена *CYP2C19* может быть важным фактором в развитии клинической резистентности к клопидогрелу у пациентов с ОКС. Носительство

аллельных вариантов *CYP4F2\*3* и *CYP2C9\*2* не связано со статистически значимой разницей в частоте развития тромбозов и рестенозов стентов у этих пациентов. Однако, для более точной оценки этих результатов, требуется проведение дополнительных исследований на большем количестве пациентов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Научное исследование осуществлено за счёт средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом», годы выполнения 2021–2023 гг.

**Financing.** This scientific study was carried out with the support of the funds provided by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of algorithms for personalized prescription of antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome", for the period of 2021–2023.

**Участие авторов.** *Кантемирова Б. И.* — разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, написание текста; *Абдуллаев М. А.* — статистический анализ и написание текста; *Чернышева Е. Н.*, *Китиашвили И. З.* — консультационная и методическая помощь при написании рукописи статьи; *Жаркова З. В.* — анализ клинических данных; *Романова А. Н.* — оформление статьи, составление списка литературы; *Коновалова Е. Р.* — составление обзора литературы.

**Participation of authors.** *Kantemirova BI* — research design development, interpretation of results, text writing; *Abdullaev MA* — statistical analysis and text writing; *Chernysheva EN*, *Kitiashvili IZ* — consulting and methodological assistance in writing the manuscript of the article; *Zharkova ZV* — analysis of clinical data; *Romanova AN* — editing of the article text, compilation of the references list; *Kononova ER* — compilation of a review of the literature.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Кантемирова Бэла Исмаиловна**

e-mail: belakantemirova@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Bela I. Kantemirova**

e-mail: belakantemirova@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation



**Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович**  
*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Чернышева Елена Николаевна**

e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

д. м. н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Китиашвили Ираклий Зурабович**

e-mail: kitiashvili@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8743-3658>

д. м. н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНИО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

**Жаркова Зинаида Владимировна**

e-mail: morikova21@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0852-8574>

н. с. научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

**Романова Александра Николаевна**

e-mail: sasha.styles005@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Коновалова Екатерина Романовна**

e-mail: 31012001k@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6265-2800>

Студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российской Федерации

**Musalitdin A. Abdullaev**

*Corresponding author*

e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

assistant of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

**Elena N. Chernysheva**

e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Cardiology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

**Irakli Z. Kitiashvili**

e-mail: kitiashvili@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8743-3658>

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care Medicine of SBHI CCH No.15 named after O.M. Filatov MHD, Russia, Moscow, Russian Federation

**Zinaida V. Zharkova**

e-mail: morikova21@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0852-8574>

Researcher at the Research Center, FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

**Aleksandra N. Romanova**

e-mail: sasha.styles005@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Post graduate of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

**Ekaterina R. Konovalova**

e-mail: 31012001k@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6265-2800>

Student of the General Medicine Faculty at FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

### Список литературы / References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38–60. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.  
2. Giacoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European heartjournal*. 2021 Jan 21;42(4):308–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa739.

3. Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, Harrington RA. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1929–1943. DOI:10.1161/circresaha.114.302737.

4. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease—implications for personalized medicine. *Pharmacological reviews*. 2013 Jul 1;65(3):987–1009. DOI: 10.1124/pr.112.007252.

5. Федина Л.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., и др. Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(2):19–20. [Fedina LV, Mirzoev KB, Sychev DA, et al. The effect of carrying clinically significant allelic variants of the CS 1,

PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGFBP3, P2Y12, PEAR 1, B4GALT2 genes on the antiplatelet effect of clopidogrel and clinical outcomes of patients with ACS and atrial fibrillation. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(2):19–20. (In Russ.]. DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-19-20.

6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007 Dec 1;5(12):2429–36. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x.

7. Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014 Jun 1;25(4):369–74. DOI: 10.1097/MBC.000000000000053.

8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England journal of medicine*. 2009 Jan 22;360(4):354–62. DOI: 10.1056/nejmoa0809171.

9. Fritsma GA. Platelet structure and function. *Clinical laboratory science*. 2015 Apr 1;28(2):125. DOI: 10.29074/ascls.28.2.125.

10. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood reviews*. 2021 Mar 1;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.

11. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):629–658. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.011.

12. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):397–404. DOI: 10.1002/cpt.668.

13. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):283–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7.

14. Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Копылов Ф.Ю., и др. Клинические и фармакогенетические факторы, влияющие на резистентность к клопидогрелу у пациентов, страдающих сердечнососудистыми заболеваниями. *Клиническая медицина*. 2015;93(2):40–6. [Mesitskaya DF, Nikitina YuM, Kopylov FYu, et al. Clinical and pharmacological factors influencing resistance to clopidogrel in patients with cardiovascular diseases. *Klin. med*. 2015;93(2):40–6. (In Russ.)].

15. Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Besides CYP2C19\*2, the variant allele CYP2C9\*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet

reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Jan;20(1):18–25. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333dafa.

16. Yu C, Yan Q, Fu C, et al. CYP4F2 genetic polymorphisms are associated with coronary heart disease in a Chinese population. *Lipids Health Dis*. 2014 May 20;13:83. DOI: 10.1186/1476-511X-13-83.

17. Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. *Euro Intervention*. 2013 May 20;9(1):62–9. DOI: 10.4244/EIJV9I1A10.

18. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 20;54(17):1609–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.

19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. *Erratum in: Eur Heart J*. 2021 May 13; PMID: 32860058.

20. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, et al. Clopidogrel "resistance": pre- vs post-receptor determinants. *Vascul Pharmacol*. 2013 Nov-Dec;59(5-6):152–61. DOI: 10.1016/j.vph.2013.10.002.

21. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Apr;12(4):e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.

22. Verma SS, Bergmeijer TO, Gong L, et al. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated With Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Nov;108(5):1067–1077. DOI: 10.1002/cpt.1911.

23. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Obesity is associated with poor response to clopidogrel and an increased susceptibility to protease activated receptor-1 mediated platelet activation. *Transl Res*. 2013 May;161(5):421–9. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.12.015.

24. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):221–32. DOI: 10.7326/M13-1999.

25. Seo SM, Choo EH, Koh YS, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of clinical outcomes in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol targets with statins after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011 Dec;97(23):1943–50. DOI: 10.1136/hrt.2011.225466.

26. Niessner A, Hofmann R, Kypta A, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol predicts cardiovascular events after carotid stenting: a long-term survey. *J Thromb Haemost*. 2007 May;5(5):950–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02451.x.