

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Альберт Сарварович Галявич*, Динара Дамировна Валеева

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В обзорной статье представлены современные взгляды на генотипирование при применении антиагрегантного средства класса тиаенопиридинов клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом. Освещены данные по генетическим нарушениям, влияющим на всасывание и метаболизм клопидогрела. Кишечный транспортёр П-гликопротеин кодируется геном ABCB1 (MDR1). Изменчивость данного гена может влиять на биодоступность клопидогрела. Вместе с тем, данные по взаимоотношениям между полиморфизмом C3435T гена ABCB1 и экспрессией П-гликопротеина остаются противоречивыми. Расхождения в эффектах C3435T могут отражать различия в частоте полиморфизма ABCB1 среди этнических групп и комплексе эффектов разных полиморфизмов в одном и том же гене внутри гаплотипа или смешанных факторах внешней среды.

Наиболее важную роль в метаболизме клопидогрела играет цитохром P450 (изофермент CYP2C19). Ряд крупных исследований подтвердил прогностическое значение полиморфизма CYP2C19 у пациентов, принимающих клопидогрел. В недавнем мета-анализе девяти фармакогенетических исследований клопидогрела, включившем 9685 пациентов с острым коронарным синдромом, была выявлена достоверная ассоциация между гомозиготами или гетерозиготами аллелей со сниженной функцией CYP2C19 и увеличенным риском смерти в связи с сердечно-сосудистой патологией, инфарктом миокарда или нарушениями мозгового кровообращения. В двух крупных рандомизированных исследованиях при генотипировании CYP2C19 не обнаружено связи его вариантов с возникновением сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом или фибрилляцией предсердий. Таким образом, в генетических исследованиях по антиагрегантной эффективности клопидогрела существует множество неясностей, отечественные данные по данному вопросу крайне малочисленны.

Ключевые слова: клопидогрел, генотипирование, изоэнзимы, аллель, полиморфизм.

THE EFFECTIVENESS OF CLOPIDOGREL IN THE PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND GENETIC FACTORS A.S. Galyavich, D.D. Valeeva. *Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* This review article presents the current views on genotyping during administration of clopidogrel – an antiplatelet drug from the class of thienopyridines, for patients with acute coronary syndrome. Highlighted were the data on genetic disorders affecting the absorption and metabolism of clopidogrel. The gene ABCB1 (MDR1) encodes the intestinal transporter P-glycoprotein. The variability of this gene may affect the bioavailability of clopidogrel. However, data on the relationship between C3435T polymorphism of ABCB1 gene and the expression of P-glycoprotein still remain controversial. Differences in the effects of C3435T may reflect the differences in the frequency of ABCB1 polymorphism among ethnic groups and the complex of effects of different polymorphisms in the same gene within a haplotype, or confounding factors of the environment. The most important role in the metabolism of clopidogrel is played by cytochrome P450 (iso-enzyme CYP2C19). Several large studies have confirmed the prognostic significance of CYP2C19 polymorphism in patients receiving clopidogrel. In a recent meta-analysis of nine pharmacogenetic studies of clopidogrel, which included 9685 patients with acute coronary syndrome, revealed was a significant association between the homozygous and heterozygous alleles with reduced CYP2C19 function and an increased risk of death due to cardiovascular disease, myocardial infarction or stroke. Two large randomized studies of CYP2C19 genotyping did not reveal any relationship between its variants and the occurrence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome or atrial fibrillation. Thus, in genetic studies of the antiplatelet effectiveness of clopidogrel, there are many uncertainties; domestic data on this subject is extremely scarce. **Keywords:** clopidogrel, genotyping, isoenzymes, allele, polymorphism.

Для снижения активности тромбоцитов используют ряд препаратов – ацетилсалициловую кислоту, тиаенопиридины. Тиклопидин и клопидогрел – производные тиаенопиридинов, которые необратимо ингибируют аденозиндифосфатные (АДФ) рецепторы P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов [10, 11]. Клопидогрел комбинируют с ацетилсалициловой кислотой для профилактики тромботических осложнений после острого коронарного синдрома (ОКС) и установки стентов [13, 21, 27, 44]. В 2001 г. впервые было показано, что добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте у больных с ОКС снижает количество повторных тромботических осложнений на 20% [27]. Более благоприятный профиль безопасности клопидогрела сделал его препаратом выбора среди тиаенопиридинов [4]. Ответ на клопидогрел очень

вариабелен [1]. Есть доказательства того, что пациенты, недостаточно отвечающие на клопидогрел, имеют повышенный риск развития ишемических событий, включая тромбоз стентов [2].

Метаболизм клопидогрела

Клопидогрел – ингибитор АДФ-рецепторов тромбоцитов, пролекарство. После всасывания в кишечнике (ген транспортёра ABCB1) большая его часть (85%) метаболизируется в печени и инактивируется эстеразами. Оставшиеся 15% клопидогрела превращаются в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел (тиолактон) с помощью трёх изоэнзимов цитохромов (CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19). Активация клопидогрела начинается под влиянием цитохрома P450 с внедрения одного атома кислорода в молекулу клопидогрела [37]. Далее этот промежуточный неактивный метаболит гидролизует в нестабильное произво-

дное тиола R-130964. В этом процессе принимают участие микросомы печени с функционированием четырёх изоэнзимов цитохрома P450 (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4) и глутатион [34, 19, 35]. Активная форма клопидогрела ингибирует агрегацию тромбоцитов посредством необратимой блокады АДФ P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов [16, 36, 38].

Считают, что изоэнзимы CYP2C19 и CYP3A4 — главные участники в процессе метаболической активации клопидогрела [20].

Исследования *in vitro* с применением экспрессированных ДНК изоэнзимов CYP показали, что вклад CYP2C19 в образование 2-оксоклопидогрела составляет 45% на первой ступени и 29% в образование тиол-активного метаболита на второй ступени [5].

Генетические нарушения, влияющие на всасывание клопидогрела

Кишечный транспортёр П-гликопротеин кодируется геном ABCB1 (MDR1). Изменчивость данного гена может приводить к изменению биодоступности клопидогрела. Авторы [42] оценивали П-гликопротеин-опосредованный транспорт клопидогрела экспериментально, используя специальную методику (клетки Caco-2). Подавление активности П-гликопротеина различными модуляторами увеличивало поток клопидогрела через монослой клеток Caco-2 в 5–9 раз, внутриклеточную аккумуляцию — в 2,5 раза, снижало выход клопидогрела. У 60 пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожному вмешательству, определяли корреляцию между содержанием клопидогрела и его активного метаболита в плазме крови и генотипом MDR1. Использовали нагрузочные дозы клопидогрела 300, 600 и 900 мг. В группах пациентов, принимавших 300 и 600 мг клопидогрела, пик его концентрации в плазме и площадь под кривой «концентрация в плазме-время» у лиц гомозигот MDR1 3435T были ниже, чем у лиц с генотипами 3435C/T и 3435C/C. Авторы заключили, что всасывание клопидогрела и образование его активного метаболита зависят от генотипа MDR1 C3435T.

В другом исследовании проведено генотипирование 293 здоровых добровольцев, у которых определяли функции тромбоцитов при лечении клопидогрелом или прасугрелом, а также 2932 пациентов с ОКС, включённых в исследование TRITON-TIMI 38. Гомозиготы по аллелю 3435T (14% здоровых добровольцев) имели абсолютное снижение агрегации тромбоцитов после нагрузочной дозы клопидогрела, которое было на 6,8% ниже (то есть менее выраженное подавление агрегации тромбоцитов), чем у лиц с CC или CT ($p=0,019$). У гомозигот по аллелю TT (27% всех пациентов) с ОКС, получавших клопидогрел, риск первичной конечной точки (смерти, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения) в сравнении с пациентами, имевшими генотип CC/CT, был на 72% выше ($p=0,002$). Следует отметить, что у гомозигот по аллелю TT, получав-

ших прасугрел, была выявлена только тенденция к увеличению первичной конечной точки. Исследователи пришли к выводу, что генотипирование по ABCB1 можно применять для выделения группы риска по повторным ишемическим событиям при лечении тиенопиридинами [31].

В исследовании Simon T. и соавт. у 2208 пациентов с инфарктом миокарда были оценены варианты генов, влияющих на всасывание клопидогрела (ABCB1), его метаболизм в печени (CYP3A5 и CYP2C19) и биологическую активность (P2RY12 и ITGB3), на риск смерти (по разным причинам), нефатального острого нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда в течение 1 года наблюдения [41]. Было зарегистрировано 225 случаев смерти и 94 случая инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения. Полиморфизмы генов CYP3A5, P2RY12 или ITGB3 не были связаны с риском неблагоприятных исходов. Пациенты с аллелем TT гена ABCB1 имели большее количество событий в течение 1 года, чем пациенты с генотипом CC («дикий тип», 15,5 против 10,7%). Наличие любого из двух аллелей CYP2C19 со сниженной функцией (*2, *3, *4 или *5) и, как минимум, одного вариантного аллеля ABCB1 ассоциировалось с высоким риском первичных сердечно-сосудистых событий, в то время как вариантная аллель ABCB1 не оказывала независимого эффекта.

В исследовании Angiolillo D. и соавт. было показано, что особенности фармакодинамики, связанные с генотипом MDR1 C1236T (rs1128503), проявляются после высокой дозы (600 мг) клопидогрела, но не после стандартной нагрузочной дозы (300 мг) [3].

Вместе с тем, данные по взаимоотношениям между аллелем ABCB1 C3435T и экспрессией П-гликопротеина остаются противоречивыми [12, 14, 24, 26, 32, 33]. Различия эффектов клопидогрела могут отражать неравномерность распределения полиморфизма C3435T гена ABCB1 среди этнических групп [39], комплекс эффектов полиморфизмов у гетерозигот [22] или влияние факторов внешней среды.

Генетические нарушения, влияющие на метаболизм клопидогрела

Как было отмечено выше, наиболее важную роль в метаболизме клопидогрела играет CYP2C19 [8]. Ряд крупных исследований [6, 28, 41] подтвердил прогностическое значение полиморфизма CYP2C19 у пациентов, принимающих клопидогрел. J. Brandt и соавт. [5] показали, что потеря функций CYP2C19 приводит к снижению содержания активного метаболита и в связи с этим к меньшему влиянию клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Существует, по меньшей мере, 28 аллелей гена CYP2C19 (кодирующего изофермент цитохрома P450), обусловленных однонуклеотидным полиморфизмом (SNP — single-nucleotide polymorphism) [18]. Носительство мутантных аллелей CYP2C19 отмечено у 20–30% представителей европеоидной расы, 30–45% афро-американцев и

50–65% жителей Восточной Азии [25]. Дефектный аллель 2C19*2 гена CYP2C19 обуславливает снижение активности соответствующего фермента у представителей европеоидной расы и жителей Восточной Азии в 75–85% случаев [7].

В 2006 г. в проспективном фармакогенетическом исследовании с участием 28 здоровых мужчин-добровольцев европеоидной расы, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в течение 7 дней, было показано, что фармакодинамика и эффекты препарата достоверно связаны с генотипом CYP2C19. Гомозиготами с аллелями «дикого типа» CYP2C19 (*1/*1) оказались 20 человек, остальные 8 – гетерозиготами с аллелями, ведущими к нарушению функций фермента CYP2C19*2 (*1/*2). Исходный уровень активности тромбоцитов не зависел от генотипа CYP2C19. Агрегация тромбоцитов достоверно снижалась при лечении клопидогрелом у лиц с генотипом *1/*1 к 7-му дню и существенно не изменялась у лиц с генотипом *1/*2 [17].

Shuldiner A. и соавт. [40] изучали влияние генов на эффект клопидогрела. В исследовании Pharmacogenomics of Antiplatelet Intervention (2006–2008) клопидогрел назначали в течение 7 дней 429 здоровым людям, ответ определяли методом агрегометрии. Проводили генотипирование 2C19*2 (rs4244285) у здоровых участников исследования и 227 пациентов, которым выполняли стентирование венечных артерий сердца. Изучали взаимосвязь функций тромбоцитов, генотипа и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Ответ на клопидогрел в значительной степени зависел от генотипа. Сниженный ответ был достоверно связан с 13 вариантами (в наибольшей степени с rs12777823) однонуклеотидных замен в хромосоме 10q24 в кластере CYP2C18-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8. Пациенты с аллелем CYP2C19*2 имели больше сердечно-сосудистых событий или смертельных исходов в течение 1 года (20,9 против 10,0%, отношение рисков 2,42; $p=0,02$).

Принимая во внимание эти факты, в 2010 г. инструкция по применению клопидогрела была дополнена информацией о замедлении метаболизма и возможной необходимости изменения дозы или поиска альтернативных препаратов для носителей мутантных аллелей CYP2C19 [9].

В этом же году Американская ассоциация сердца и Американский колледж кардиологов опубликовали совместный документ о необходимости генотипирования CYP2C19 при умеренном или высоком риске сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих клопидогрел [15].

Однако в двух крупных рандомизированных исследованиях генотипирование CYP2C19 не продемонстрировало связи его полиморфизма с возникновением сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС или фибрилляцией предсердий [43].

В недавнем мета-анализе девяти фармакогенетических исследований клопидогрела, включившем 9685 пациентов с ОКС, была выявлена достоверная ассоциация между носительством аллелей

CYP2C19 со сниженной функцией фермента (как гомозиготного, так и гетерозиготного) и увеличенным риском смерти по сердечно-сосудистым причинам, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [30].

Таким образом, в генетических исследованиях по антиагрегантной эффективности клопидогрела существует множество неясностей, отечественные данные по данному вопросу крайне малочисленны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angiolillo D., Fernández Ortiz A., Bernardo E. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. Clinical implications, management, and future perspectives // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1505–1516.
2. Angiolillo D., Bates E. Platelet inhibitor therapy: current perspectives and emerging novel agents: introduction // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156. – P. 1–2.
3. Angiolillo D., Bernardo E., Trabetti E. et al. Role of the C1236T rs1128503 polymorphism of the MDR-1 gene on clopidogrel responsiveness (abstr.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 301.
4. Bertrand M., Rupprecht H., Urban P., Gershlick A. CLASSICS Investigators Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 624–629.
5. Brandt J., Close S., Iturria S. et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 2429–2436.
6. Collet J., Hulot J., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 309–317.
7. Desta Z., Zhao X., Shin J., Flockhart D. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41. – P. 913–958.
8. Farid N., Payne C., Small D. et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 81. – P. 735–741.
9. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug // URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>.
10. Geiger J., Honig-Liedl P., Schanzenbacher P., Walter U. Ligand specificity and ticlopidine effects distinguish three human platelet ADP receptors // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 351. – P. 235–246.
11. Geiger J., Brich J., Honig-Liedl P. et al. Specific impairment of human platelet P2Y₁₂ ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2007–2011.
12. Gerloff T., Schaefer M., John A. et al. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 54. – P. 610–616.
13. Grines C., Bonow R., Casey Jr. D. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory

from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P. 734-739.

14. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3473-3478.

15. Holmes D.Jr., Dehmer G., Kaul S. et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 321-341.

16. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 2974-2976.

17. Hulot J.-S., Bura A., Villard E. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 2244-2247.

18. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. CYP2C19 allele nomenclature // URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm> (дата обращения — март 2010).

19. Kazui M., Ishizuka T., Yamamura N. et al. Mechanism for production of pharmacologically active metabolites of CS-747, a new pro-drug ADP-receptor antagonist [abstract] // *Thromb. Haemostasis.* — 2001. — Vol. 85. — P. 1916.

20. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug. Metab. Dispos.* — 2010. — Vol. 38. — P. 92-99.

21. King S. 3rd., Smith Jr.S., Hirshfeld Jr.J. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 172-209.

22. Kroetz D., Pauli-Magnus C., Hodges L. et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene // *Pharmacogenetics.* — 2003. — Vol. 13. — P. 701.

23. Lee J., Park S., Shin D. et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 46-51.

24. Leschziner G., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research // *Pharmacogenomics J.* — 2007. — Vol. 7. — P. 154-179.

25. Man M., Farmen M., Dumaul C. et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans // *J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 50. — P. 929-940.

26. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 75. — P. 13-33.

27. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial CURE investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing

percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 527-533.

28. Mega J., Close S., Wiviott S. et al. Cytochrome p450 polymorphisms, response to clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 354-362.

29. Mega J., Close S., Wiviott S. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 2553-2560.

30. Mega J., Simon T., Collet J.-P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // *JAMA.* — 2010. — Vol. 304. — P. 1821-1830.

31. Mega J., Close S., Wiviott S. et al. ABCB1 genetic variants, pharmacodynamics respons and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 113.

32. Moriya Y., Nakamura T., Horinouchi M. et al. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1356-1359.

33. Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M. et al. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 71. — P. 297-303.

34. Pereillo J.-M., Maftouh M., Andrieu A. et al. Structure and Stereochemistry of the Active Metabolite of Clopidogrel // *Drug Metab. Dispos.* — 2002. — Vol. 30. — P. 1288-1295.

35. Rehmel J., Eckstein J., Farid N. et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450 // *Drug Metab. Dispos.* — 2006. — Vol. 34. — P. 600-607.

36. Savi P., Herbert J., Pflieger A. et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel // *Biochem. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 44. — P. 527-532.

37. Savi P., Pereillo J., Uzabiaga M. et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 84. — P. 891-896.

38. Savi P., Herbert J. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2005. — Vol. 31. — P. 174-183.

39. Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U. et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 383-384.

40. Shuldiner A., Bilden K., Gandhi A. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA.* — 2009. — Vol. 302. — P. 849-857.

41. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 363-375.

42. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 80. — P. 486-501.

43. Wallentin L., James S., Storey R. et al. For the 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. — Vol. 376. — P. 1320-1328.

44. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494-502.