

# Лекарственные средства и медицинские технологии

Обзорная статья

УДК 615.03

doi:10.32687/1561-5936-2025-29-1-4-9

## Фармакогенетика цитохрома P450 как важный компонент фармакологического ответа на терапию лекарственными средствами, влияющими на процессы гемостаза

Николай Львович Шимановский<sup>1</sup>✉, Валентин Евгеньевич Мариевский<sup>2</sup>,  
Марина Михайловна Шегай<sup>3</sup>, Рустам Русланович Мухамедиев<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>1,3,4</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>1</sup>Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова, Москва, Россия

<sup>1</sup>shimannn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

<sup>2</sup>valentinmarievskiy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8946-2989>

<sup>3</sup>mshegai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4054-1998>

<sup>4</sup>rustammukhamediev@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2935-840X>

**Аннотация.** В обзоре рассмотрена необходимость внедрения фармакогенетического тестирования для лекарственных средств, влияющих на процессы гемостаза, а именно для антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов. Изложенные факты свидетельствуют о необходимости внедрения фармакогенетического тестирования в постоянную клиническую практику для подобных препаратов в связи с повышенным риском нежелательных побочных реакций у носителей полиморфизмов цитохромов P450. Уделено внимание экономическому обоснованию целесообразности применения фармакогенетического тестирования в контексте лечения вышеперечисленными лекарственными препаратами.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; цитохром P450; клопидогрел; варфарин; антиагреганты; непрямые антикоагулянты; фармакогенетическое тестирование

**Для цитирования:** Шимановский Н. Л., Мариевский В. Е., Шегай М. М., Мухамедиев Р. Р. Фармакогенетика цитохрома P450 как важный компонент фармакологического ответа на терапию лекарственными средствами, влияющими на процессы гемостаза // Ремедиум. 2025. Т. 29, № 1. С. 4—9. doi:10.32687/1561-5936-2025-29-1-4-9

## Medicines and medical technologies

Review article

### Pharmacogenetics of cytochrome P450 as an important component of the pharmacological response to therapy with medications, affecting hemostasis processes

Nikolay L. Shimanovskii<sup>1</sup>✉, Valentin E. Marievskii<sup>2</sup>, Marina M. Shegai<sup>3</sup>, Rustam R. Mukhamediev<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>1,3,4</sup>N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>1</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

<sup>1</sup>shimannn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

<sup>2</sup>valentinmarievskiy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8946-2989>

<sup>3</sup>mshegai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4054-1998>

<sup>4</sup>rustammukhamediev@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2935-840X>

**Annotation.** This review considers the need to introduce pharmacogenetic testing for such groups of medications that affect hemostasis processes, such as antiplatelet agents and indirect anticoagulants. The presented facts demonstrate the need of introduction for pharmacogenetic testing into ongoing clinical practice for such drugs due to the increased risk of undesirable adverse reactions in carriers of cytochrome P450 polymorphisms. Attention is also given to the economic feasibility of pharmacogenetic testing in the context of treatment with the above-mentioned drugs.

**Key words:** pharmacogenetics; cytochrome P450; clopidogrel; warfarin; antiplatelet agents; indirect anticoagulants; pharmacogenetic testing

© Н. Л. Шимановский, В. Е. Мариевский, М. М. Шегай, Р. Р. Мухамедиев, 2025

**For citation:** Shimanovskii N. L., Marievskii V. E., Shegai M., Mukhametdiev R. Pharmacogenetics of cytochrome P450 as an important component of the pharmacological response to therapy with medications, affecting hemostasis processes. *Remedium*. 2025;29(1):4–9. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2025-29-1-4-9

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются серьёзной проблемой современной фармакологии, особенно в связи с различным ответом на используемые лекарственные средства (ЛС). На сегодняшний день известно о фармакогенетическом компоненте ряда ЛС, влияющих на систему гемостаза, но целесообразность клинического внедрения фармакогенетики в качестве постоянного компонента терапии этими препаратами ещё обсуждается. В связи с этим **целью** данного обзора является демонстрация значимости подобного профилактического фармакогенетического тестирования при назначении ряда ЛС, поскольку это не только приведёт к снижению побочных реакций и более совершенной стратегии замены назначаемого ЛС, но также будет являться потенциально экономически обоснованным диагностическим методом в кардиотерапии.

Для реализации этой цели был проведён анализ за период до 2024 г. обзорных статей, метаанализов и других источников из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU по фармакогенетике различных групп ЛС, влияющих на гемостатические процессы, — антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов.

Изоферменты цитохрома P450 в метаболизме лекарственных средств

Цитохромы P450 представляют собой ферменты, общим свойством которых является наличие нековалентно связанного гема, при этом по структуре они являются мембранными белками, которые связаны с внутриклеточными мембранами [1]. Данные микросомальные ферменты необходимы для детоксикации различных ксенобиотиков и эндогенных физиологически активных веществ, а также участвуют в клеточном метаболизме и гомеостазе.

Часто встречаются различные генетические полиморфизмы цитохромов P450, которые впервые были описаны в 1970-х гг. на примере межиндивидуальных различий концентрации в плазме крови антигипертензивного ЛС дебризохина [2]. Данный препарат метаболизируется CYP2D6, отвечающим за метаболизм до 25% зарегистрированных ЛС. Впо-

следствии было выявлено более чем 100 вариаций полиморфизмов цитохромов P450 [3].

Установлена клиническая значимость CYP2D6 по меньшей мере для 48 ЛС, и для 26 из них разработаны практические рекомендации [4]. Среди препаратов имеются кардиотропные средства — представители антиаритмических ЛС (амиодарон, дизопирамид, флекаинид, пропafenон), антигипертензивные препараты (клонидин) и  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, карведилол, метопролол, соталол) [4]. Для фармакогенетики значимыми также оказались изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, которые ниже будут подробно рассмотрены в контексте фармакотерапии различными ЛС. В таблице обобщены сведения по клинически значимым полиморфизмам.

Поскольку межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС определяются полиморфизмом цитохромов P450, можно выделить следующие группы индивидуумов, различающихся по активности изоферментов метаболизма:

- 1) экстенсивные или нормальные метаболизаторы (ЭМ), имеющие нормальную скорость метаболизма ксенобиотиков;
- 2) медленные метаболизаторы (ММ), имеющие сниженную скорость метаболизма ксенобиотиков. В зависимости от типа наследования они могут являться гомо- или гетерозиготами по «медленной» аллели гена цитохрома P450. Подобным пациентам, как правило, рекомендуется снижение дозы ЛС в связи со повышенным риском развития побочных эффектов, обусловленным сниженной ферментативной активностью цитохромов P450;
- 3) быстрые метаболизаторы (БМ), имеющие повышенную скорость метаболизма ксенобиотиков в зависимости от типа наследования. Они могут являться гомо- или гетерозиготами по «быстрой» аллели гена цитохрома P450. Подобным пациентам, как правило, рекомендуется повышение дозы ЛС в связи с возможной недостаточностью эффективности фармакотерапии, обусловленной повышенной ферментативной активностью цитохромов P450.

**Полиморфизмы изоферментов цитохрома P450, определяющие изменение фармакологической активности некоторых антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов (составлена на основании данных литературы [10—12, 20, 21, 24])**

| ЛС                        | Изоформа цитохрома P450 | Полиморфизм | Влияние полиморфизма на фармакотерапию                                                                                                                   | Источник |
|---------------------------|-------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Клопидогрел               | CYP2C19                 | *2          | Снижение ферментативной активности, повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов фармакотерапии (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.) | 10—12    |
|                           |                         | *3          | То же                                                                                                                                                    | 10—12    |
|                           |                         | *17         | Повышенная ферментативная активность у носителей, недостаточная эффективность фармакотерапии и повышенный риск развития тромбообразования                | 11       |
| Ацетилсалициловая кислота | CYP2C9                  | *2          | Снижение ферментативной активности, повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений                                                             | 20       |
|                           |                         | *3          | То же                                                                                                                                                    | 20       |
| Варфарин                  | CYP2C9                  | *2          | Снижение ферментативной активности, повышенный риск развития жизнеугрожающих кровотечений                                                                | 21, 24   |
|                           |                         | *3          | То же                                                                                                                                                    | 21, 24   |

В настоящее время гетерозиготных индивидов по аллелю с изменённой функцией фермента чаще объединяют в группу промежуточных метаболизаторов (ПМ).

### Фармакогенетика цитохрома P450 в фармакотерапии антиагрегантами

Антиагреганты используются для профилактики тромбообразования при ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий (ФП), атеросклерозе и других патологиях сердечно-сосудистой системы. Хорошо известно, что данные препараты могут быть неэффективны или недостаточно эффективны у ряда пациентов, имеющих полиморфизмы цитохрома P450.

Клопидогрел (КГ) является производным тиенопиридина, который в печени подвергается двухэтапному метаболизму до активного метаболита, ответственного за ингибирование тромбоцитов посредством ковалентных взаимодействий с образованием дисульфидных мостиков с остатками цистеина в лиганд-связывающем домене (Cys17 и Cys270) рецептора P2Y<sub>12</sub> [5].

Несколько ферментов цитохрома P450 (CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6) участвуют в активации КГ [6]. Тем не менее именно полиморфизмы CYP2C19 хорошо изучены при фармакотерапии КГ, в связи с чем необходимо более подробно рассмотреть их клиническую значимость.

Ген, кодирующий CYP2C19, является высокополиморфным, где \*1 обозначает аллель, связанную с нормальной функцией фермента, а \*2 и \*3 обозначают аллели, связанные с отсутствием функции фермента [7]. Таким образом, лица с двумя нефункционирующими аллелями (например, \*2/\*2 или \*3/\*3) имеют почти неактивный фермент CYP2C19 и являются ММ, а ПМ имеют только 1 аллель с отсутствием функции (например, \*1/\*2, \*1/\*3) и заметно сниженную активность ферментов. В то же время аллель \*17 связана с повышенной функцией фермента, поэтому БМ имеют \*1/\*17 генотип, а сверхбыстрые метаболизаторы — \*17/\*17 генотип.

Установлена взаимосвязь между фенотипами СМ и ПМ CYP2C19 с более низким воздействием активного метаболита КГ и более высокой реактивностью тромбоцитов на фоне лечения, чем у ЭМ. При этом у пациентов с аллелями, связанными с отсутствием функции фермента (2\* и 3\*), на фоне терапии КГ были зафиксированы повышенные риски показателя, отражающего частоту возникновения инфаркта миокарда или инсульта (major adverse cardiovascular events — MACE), после чрескожного коронарного вмешательства по сравнению с пациентами, получавшими аналогичное лечение, у которых нет аллеля, определяющего отсутствие функции фермента [8–10].

Согласно одному из недавно проведённых исследований [11], включающему 10 365 пациентов, которых лечили КГ, установлено, что у лиц, получавших КГ с аллелем потери функции (CYP2C19\*2), частота MACE была на 9,4% выше, но частота кровотечений была на 15% ниже. Эти эффекты были сильнее вы-

ражены при более продолжительной экспозиции КГ. И наоборот, вариант с аллелем с усилением функции фермента (CYP2C19\*17) был связан с более низкой частотой MACE на 5,3% [11].

Согласно метаанализу 9 исследований, включавших 9685 пациентов, получавших КГ (54,5% из которых с острым коронарным синдромом и 91,3% с чрескожным коронарным вмешательством) у 26,3% был ПМ и 2,2% имели 2 аллеля с ММ [12]. Достоверно повышенный риск MACE был зафиксирован у пациентов при фенотипе ПМ и ММ. Аналогичным образом был значительно повышен риск тромбоза стента при наличии 1 или 2 аллелей со сниженной функцией CYP2C19 [12]. Эти данные подтверждают биологическую вероятность того, что каждый аллель, детерминирующий отсутствие функции фермента, обуславливает снижение метаболической функции CYP2C19 и, следовательно, повышенный риск MACE и других сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих КГ.

В качестве одного из способов преодоления нежелательных эффектов фармакотерапии у пациентов, фенотипически являющихся ПМ и ММ, были предприняты попытки использовать более высокие дозы КГ. Так, утроение его дозы до 225 мг/сут позволяет достичь такого же уровня ингибирования тромбоцитов у пациентов, являющихся ММ, что и доза 75 мг/сут у ЭМ, в то время как доза до 300 мг/сут является недостаточно эффективной у ПМ [13]. Другим способом преодоления нежелательных эффектов фармакогенетического ответа на КГ является проведение терапии альтернативными антиагрегантами, например тикагрелором, поскольку полиморфизмы CYP2C19 не влияют на фармакокинетику данного препарата вследствие того, что тикагрелор не является пролекарством и не требует метаболической активации для обеспечения антитромбоцитарной активности. Он метаболизируется с участием CYP3A4 [14]. В исследовании на 10 285 пациентов, терапия острых коронарных синдромов тикагрелором вместо КГ независимо от наличия полиморфизмов CYP2C19 была более эффективной [15]. Таким образом, подобная замена КГ на тикагрелор может быть рекомендована вместо увеличения дозы КГ у пациентов с ПМ и ММ при отсутствии противопоказаний (таких как высокий риск кровотечения).

Стоит отметить, что существуют также исследования экономической целесообразности профилактического генотипирования CYP2C19 у пациентов, проходящих терапию КГ. В исследовании POPular Genetics, проведённом для оценки экономической эффективности в течение жизни для когорты из 1000 пациентов, показано, что у пациентов, перенёвших первичное чрескожное коронарное вмешательство, стратегия лечения тикагрелором или прасутгелом с генетическим тестированием CYP2C19 по сравнению со стандартным лечением привела к увеличению сохранённых лет качественной жизни (qualityadjustedlifeyears, QALYs) и большей экономии затрачиваемых на лечение средств [16]. Таким образом, проведение тестирования по CYP2C19 яв-

ляется обоснованным клинически и экономически, поскольку позволяет преодолеть нежелательные эффекты при терапии антиагрегантами.

В фармакогенетических исследованиях не выявлено существенных различий в клинических исходах терапии [17]. При этом в исследовании 2010 г. показано, что, независимо от наличия полиморфизмов CYP2C19 или транспортера ABCB1 у пациентов с острым коронарным синдромом, тикагрелор неизменно ассоциировался с лучшими клиническими исходами, чем КГ, и не выявлено существенных различий в частоте кровотечений [15, 17]. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов, получавших прасутрел, нет значимой взаимосвязи между генетическим полиморфизмом ABCB1, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A5, CYP3A4, CYP1A2 и клиническими исходами [17]. Таким образом, в отличие от КГ, полиморфизмы CYP2C19 не оказывают влияния на клинические исходы у пациентов, получавших тикагрелор и прасутрел, в связи с чем данные препараты ЛС могут быть рекомендованы пациентам, являющимся ММ и ПМ, в качестве альтернативных средств терапии.

Ещё одним часто назначаемым антиагрегантом является ацетилсалициловая кислота (аспирин), эффективность которой при профилактике тромботических осложнений доказана в многочисленных клинических исследованиях. Однако не у всех пациентов аспирин способен эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Ранее это связывали с недостаточной дозировкой, однако затем выяснилось, что даже небольшие количества препарата (50—75 мг) способны подавлять активность тромбоцитов на 95% [18], в связи с чем основной причиной аспиринорезистентности сейчас считается полиморфизм различных генов, кодирующих мишени действия и структуры, ответственные за метаболизм ацетилсалициловой кислоты. Центральное место отведено полиморфизмам гена циклооксигеназы-1, особенно полиморфизму аллеля A842G, ответственному за снижение фармакологической эффективности аспирина [19], однако не стоит исключать влияние полиморфизмов цитохрома P450 в снижении эффективности данного препарата. Так, имеются данные о риске развития желудочных кровотечений при применении аспирина у лиц с полиморфизмом гена CYP2C9\*2, а в других исследованиях повышенная частота желудочных кровотечений отмечалась при наличии полиморфизма гена CYP2C9\*3 [20]. Таким образом, при наличии полиморфизмов CYP2C9 повышается риск развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приёма аспирина.

#### **Фармакогенетика цитохрома P450 в фармакотерапии непрямых антикоагулянтами**

В основе действия непрямого антикоагулянта варфарина лежит ингибирование фермента эпоксидредуктазы витамина К (vitamin K epoxide reductase, VKOR) [21] посредством связывания с субъединицей 1 комплекса (VKORC1), вследствие чего не происходит регенерации витамина К и дальнейшего

превращения неактивных предшественников факторов свёртывания II, VII, IX и X в их активные формы, что в итоге выражается в виде снижения свёртываемости крови. При этом антикоагулянтная активность S-изомера варфарина в 2—5 раз выше, чем R-изомера, поэтому можно утверждать, что именно S-изомер ответственен за основной фармакологический эффект препарата [22]. Стоит также отметить, что метаболизм двух изомеров варфарина происходит различными путями: S-изомер метаболизируется под действием CYP2C9, а R-изомер — CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 [23]. Однако, невзирая на различия в биотрансформации данных энантиомеров, считается, что именно CYP2C9 определяет скорость метаболизма большей части непрямых антикоагулянтов, в частности варфарина. Генетические полиморфизмы CYP2C9 лежат в основе сниженной активности данного фермента, что выражается у носителей генов CYP2C9\*2 (снижение метаболизма варфарина на 30%) и CYP2C9\*3 (снижение метаболизма варфарина на 80%) в риске жизнеугрожающих кровотечений при приёме стандартных доз варфарина [21, 24]. Риск кровотечений у носителей подобных «медленных» аллельных вариантов CYP2C9 возрастает в 2—3 раза, а риск чрезмерной гипокоагуляции — в 3—4 раза. Поэтому лицам с перечисленными полиморфизмами требуются более низкие дозы для достижения уровней антикоагуляции, аналогичной у лиц с геном CYP2C9\*1, являющихся ЭМ, и требуется больше времени для достижения стабильного международного нормализованного отношения (МНО).

Современные руководства содержат генотипирование по полиморфизму -1639G>A (*rs9923231*) для гена субъединицы 1 эпоксидредуктазы витамина К (*VKORC1*), поскольку данный полиморфизм связан с повышенной чувствительностью к варфарину, что стоит учитывать при его дозировании. Фармакокинетическое тестирование по двум полиморфизмам сразу, а именно генам CYP2C9 (*rs1057910*) и *VKORC1* (*rs9923231*), может сократить время достижения поддерживающей дозы варфарина у пациентов с ФП. Оказалось, что средняя суточная потребность в варфарине была ниже при генотипе CYP2C9\*1/\*3 по сравнению с генотипом гомозиготного CYP2C9 дикого типа \*1/\*1, и была выше у пациентов с генотипами *VKORC1* AG и GG по сравнению с пациентами с генотипом AA [25]. Валидность такого алгоритма была подтверждена этими же авторами во второй группе пациентов с ФП, поскольку оказалось, что среди всех пациентов, получавших поддерживающую дозу варфарина, время от начала приёма до получения поддерживающей дозы препарата было значительно меньше в экспериментальной группе ( $25,8 \pm 1,7$  дня) по сравнению с контрольной группой ( $33,1 \pm 1,9$  дня) [25]. В рандомизированном клиническом генетико-информационном исследовании показано, что дозирование варфарина у пациентов, перенёсших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава с учётом полиморфизмов *VKORC1*-1639G>A, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 и CYP4F2 V433M по сравнению с дозиро-

ванием, которое рекомендовано клинически, снизило совокупный риск крупного кровотечения, повышение МНО до 4 или более, а также сократило количество тромботических или геморрагических осложнений [26].

В подтверждение важности проведения тестирования у пациентов, проходящих фармакотерапию варфарином, можно также привести исследования экономической эффективности данного скрининга. Большинство исследований продемонстрировали, что дозирование варфарина с учётом тестирования в анамнезе может привести к уменьшению кровотечений и QALYs у пациентов с неклапанной ФП [27], уменьшению количества крупных кровотечений и повышению эффективности лечения у пожилых пациентов с впервые диагностированной ФП [28]. Таким образом, затраты на генетическое тестирование у пациентов, проходящих терапию варфарином, экономически оправданны, поскольку высокая стоимость подобного учёта генетических полиморфизмов будет компенсирована увеличением продолжительности жизни и уменьшением количества крупных кровотечений. В связи со всем вышесказанным тестирование может помочь в подборе начальной дозы варфарина, сократив возможные осложнения от классических методов терапии.

### Заключение

Повышенный риск нежелательных побочных реакций у пациентов, имеющих полиморфизмы изоферментов цитохрома P450, а также неэффективность самой фармакотерапии антиагрегантами и непрямыми антикоагулянтами у подобных носителей полиморфизмов является ключевым фактором внедрения методов фармакогенетики в рутинную клиническую практику. Кроме того, не следует забывать о экономически целесообразном применении подобного метода, поскольку затраты на проведение генетического тестирования в итоге окупаются в виде эффективно проведённого лечения и низкого числа побочных эффектов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review // *Current Drug Targets*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 38—54.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future // *Trends Pharm. Sci.* 2004. Vol. 25, N 4. P. 193—200.
- Meloche M., Khazaka M., Kassem I. et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 86, N 6. P. 1015—1033.
- Taylor C., Crosby L., Yip V. et al. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics // *Genes*. 2020. Vol. 11, N 11. P. 1295.
- Ding Z., Kim S., Dorsam R. T. et al. Inactivation of the human P2Y<sub>12</sub> receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270 // *Blood*. 2003. Vol. 101, N 10. P. 3908—3914.
- Sangkuhl K., Klein T. E., Altman R. B. Clopidogrel pathway // *Pharmacogenet. Genom.* 2010. Vol. 20, N 7. P. 463—465.
- Pratt V. M., Del Tredici A. L., Hachad H. et al. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the Association for Molecular Pathology // *J. Mol. Diagn.* 2018. Vol. 20, N 3. P. 269—276.
- Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, N 4. P. 354—362.
- Tousoulis D., Siasos G., Zaromytidou M. et al. The role of the cytochrome P450 polymorphisms in clopidogrel efficacy and clinical utility // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18, N 3. P. 427—438.
- Mao L., Jian C., Changzhi L. et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 106, N 10. P. 517—527.
- Bedair K. F., Smith B., Palmer C. N. A. et al. Pharmacogenetics at scale in real-world biorepositories: CYP2C19 and clopidogrel outcomes in UK Biobank // *Pharmacogenet. Genomics*. 2024. Vol. 34, N 3. P. 73—82.
- Mega J. L., 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, N 16. P. 1821—1830.
- Mega J. L., Hochholzer W., Frelinger A. L. 3rd et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease // *JAMA*. 2011. Vol. 306, N 20. P. 2221—2228.
- Dobesh P. P., Oestreich J. H. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety // *Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 34, N 10. P. 1077—1090.
- Wallentin L., James S., Storey R. F. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial // *Lancet (London, England)*. 2010. Vol. 376, N 9749. P. 1320—1328.
- Claessens D. M., van Dorst P. W., Vos G. J. et al. Cost effectiveness of a CYP2C19 genotype-guided strategy in patients with acute myocardial infarction: results from the POPular genetics trial // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2022. Vol. 22, N 2. P. 195—206. DOI: 10.1007/s40256-021-00496-4
- Castrichini M., Luzum J. A., Pereira N. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023. Vol. 63, N 1. P. 211—229.
- Wiviott S. D., Antman E. M. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 25. P. 3064—3067.
- Wyatt J., Pettit W., Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Pharmacogenomics J.* 2012. Vol. 12, N 6. P. 462—467.
- Agundez J. A., Martinez C., Perez-Sala D. et al. Pharmacogenomics in aspirin intolerance // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10, N 9. P. 998—1008.
- Visscher H., Amstutz U., Sistonen J. et al. Pharmacogenomics of cardiovascular drugs and adverse effects in pediatrics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011. Vol. 58, N 3. P. 228—239.
- Lane S., Al-Zubiedi S., Hatch E. et al. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 73, N 1. P. 66—76.
- Wittkowsky A. K. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions // *Semin. Vasc. Med.* 2003. Vol. 3, N 3. P. 221—230. DOI: 10.1055/s-2003-44457
- Johnson J. A., Gong L., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 90, N 4. P. 625—629.
- Jiang N. X., Ge J. W., Xian Y. Q. et al. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients // *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 4, N 4. P. 453—458.
- Gage B. F., Bass A. R., Lin H. et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial // *JAMA*. 2017. Vol. 318, N 12. P. 1115—1124.
- Eckman M. H., Rosand J., Greenberg S. M., Gage B. F. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, N 2. P. 73—83.
- Leey J. A., McCabe S., Koch J. A., Miles T. P. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin therapy for anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation // *Am. J. Geriatric Pharmacother.* 2009. Vol. 7, N 4. P. 197—203.

## REFERENCES

- Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Current Drug Targets*. 2018;19(1):38—54.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol. Sci*. 2004;25(4):193—200.
- Meloche M, Khazaka M, Kassem I, et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1015—1033.
- Taylor C, Crosby I, Yip V, et al. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. *Genes*. 2020;11(11):1295.
- Ding Z, Kim S, Dorsam RT, et al. Inactivation of the human P2Y12 receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood*. 2003;101(10):3908—3914.
- Sangkul K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(7):463—465.
- Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, et al. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2018;20(3):269—276.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354—362.
- Tousoulis D, Siasos G, Zaromytidou M, et al. The role of the cytochrome P450 polymorphisms in clopidogrel efficacy and clinical utility. *Curr Med Chem*. 2011;18(3):427—438.
- Mao L, Jian C, Changzhi L, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):517—527.
- Bedair KF, Smith B, Palmer CNA, et al. Pharmacogenetics at scale in real-world biobanks: CYP2C19 and clopidogrel outcomes in UK Biobank. *Pharmacogenet Genomics*. 2024;34(3):73—82.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, 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;304(16):1821—1830.
- Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20):2221—2228.
- Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):1077—1090.
- Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320—1328.
- Claassens DM, van Dorst PW, Vos GJ, et al. Cost effectiveness of a CYP2C19 genotype-guided strategy in patients with acute myocardial infarction: results from the POPular genetics trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):195—206. DOI: 10.1007/s40256-021-00496-4
- Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023;63(1):211—229.
- Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109(25):3064—3067.
- Wyatt J, Pettit W, Hariforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(6):462—467.
- Agundez JA, Martinez C, Perez-Sala D, et al. Pharmacogenomics in aspirin intolerance. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):998—1008.
- Visscher H, Amstutz U, Sistonen J, et al. Pharmacogenomics of cardiovascular drugs and adverse effects in pediatrics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(3):228—239.
- Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, et al. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):66—76.
- Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med*. 2003;3(3):221—230. DOI: 10.1055/s-2003-44457
- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):625—629.
- Jiang NX, Ge JW, Xian YQ, et al. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients. *Biomed Rep*. 2016;4(4):453—458.
- Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(12):1115—1124.
- Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, Gage BF. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;150(2):73—83.
- Leey JA, McCabe S, Koch JA, Miles TP. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin therapy for anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(4):197—203.

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическое исследование выполнено в соответствии с грантом Российского научного фонда № 23-75-30012, <https://rscf.ru/project/23-75-30012/>

**The source of financing.** The search and analytical study was carried out in accordance with the grant of the Russian Science Foundation No. 23-75-30012, <https://rscf.ru/project/23-75-30012/>

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.08.2024; одобрена после рецензирования 11.09.2024; принята к публикации 05.02.2025.

The article was submitted 12.08.2024; approved after reviewing 11.09.2024; accepted for publication 05.02.2025.