

УДК 616.12-573.113

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; К.Л. КРЕЙНДЕЛЬ

/Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Харьковская городская клиническая больница №8/

Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии и полиморфизма гена CYP2C19 цитохрома P450 у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий

Резюме

Оцінка ефективності антитромбоцитарної терапії та поліморфізму гена CYP2C19 цитохрома P450 у пацієнтів, що перенесли стентування коронарних артерій

В.Й. Целуйко, К.Л. Крейндель

Мета дослідження. Вивчення ефективності антитромбоцитарної терапії та поліморфізму гена CYP2C19 цитохрома P450 у пацієнтів, що перенесли стентування коронарних артерій.

Матеріали та методи дослідження. Проведено дослідження 75 хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС), із них 65 (86,6%) чоловіків та 10 (13,33%) жінок, середній вік – 58±9,5 та 59,5±6 року відповідно. Всім пацієнтам проведено стентування коронарних артерій в період 2010–2012 років. Для визначення поліморфізму гена проводилась ампліфікація фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) наборами PCR Core (Лабораторія Ізоген, Росія) в ампліфікаторі GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, США). Дослідження агрегації тромбоцитів проведено на спектрофотометрі СФ-18 (Ленінград, СРСР). На момент обстеження 82,6% хворих приймали комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і клопидогрелю, 13% – лише АСК.

Результати дослідження. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів гомозиготного генотипу прийом комбінації АСК і клопидогрелю забезпечує достовірно більш низький ступінь і час агрегації. У хворих, що приймали тільки інгібітори циклооксигенази, залежно від генотипу достовірні відмінності були відсутні. У всіх пацієнтів гомозиготного генотипу, що приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, спостерігалася дезагрегація, в той час як при прийомі одного препарату у 18,2% агрегація мала необоротний характер. В групі пацієнтів гетерозиготного генотипу час агрегації був достовірно менше, а дезагрегація спостерігалася частіше при комбінованій антитромбоцитарній терапії.

Висновки. Частота, з якою зустрічаються носії мутантної алелі серед обстежених хворих, не відрізняється від популяційної та становить не більше 20%. Серед носіїв мутантної алелі достовірно частіше зустрічається надмірна маса тіла ($p=0,0182$). Прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (АСК + клопидогрель) забезпечує більш достовірний вплив на показники агрегації тромбоцитів – час агрегації та наявність дезагрегації. Не було виявлено достовірних відмінностей у показниках агрегації тромбоцитів хворих із різними генотипами.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стентування коронарних артерій, поліморфізм гена CYP2C19

Summary

Evaluation of Efficiency of Anti-Platelet Therapy and Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphism in Patients with Previous Coronary Stenting

V. Tseluiko, K. Kreindel

Objective: to study efficiency of anti-platelet therapy and cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism in patients with previous coronary stenting

Data sources and methods: 75 patients with CHD (65 men (86,6%) and 10 women (13,33%)) participated in the research; the mean age was 58±9,5 and 59,5±6 respectively. All patients went through previous coronary stenting during 2010-2012. To study genetic polymorphism, amplification of DNA paragraphs containing polymorphic variants is performed. It was done with the help of polymerase chain reaction (PCR) with PCR Core Kit (Isogen Laboratory, Russia) in GeneAmp PCR System 9700 amplifier (Applied Biosystems, the USA). Study of platelet aggregation was performed on SF-18 spectrophotometer (Saint Petersburg, Russia). 82,6% of patients were receiving aspirin and clopidogrel and 13% only aspirin at the moment of examination.

Results: according to data received, combination of clopidogrel and aspirin provides patients of homozygous genotype with lower degree and time of aggregation. There is no significant difference depending on genotype in patients receiving only cyclooxygenase inhibitors. All homozygous patients receiving dual antiplatelet therapy experienced disaggregation, whereas in case of receiving of one medication in 18,2% of cases aggregation assumed an irreversible character. In heterozygous genotype group time of aggregation was significantly shorter, whereas disaggregation was observed more frequently with combined anti-platelet therapy.

Conclusions: incidence of carriers of mutant alleles among examined patients doesn't differ from populational one and is not more than 20%. Among carriers of mutant alleles the frequency of overweight is significantly higher, $p=0,0182$. Dual anti-platelet therapy (aspirin + clopidogrel) provides with more significant influence on platelet aggregation data: time of aggregation and presence of disaggregation. No significant difference in platelet aggregation depending on genotype was found.

Key words: coronary heart disease, coronary stenting, cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Украинской ассоциации кардиологов (УАК) (2011) пациентам, перенесшим стентирование коронарных артерий,

на длительный период рекомендован прием двойной антитромбоцитарной терапии [3]. Эффективность клопидогреля является зависимой от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19 цито-

хрома P450. Причем часто встречаются аллели, кодирующие образование ферментов со сниженной или отсутствующей функцией. Полиморфизм, способствующий утрате функции фермента, обозначается как CYP2C19*2 (*2/*2); способствующий сниженной функции фермента, в свою очередь, обозначается как гетерозигота CYP2C19*2 (*1/*2) [1, 4, 5].

На протяжении последних 3 лет опубликованы данные нескольких исследований, в которых изучалась связь способствующего утрате функции полиморфизма CYP2C19*2 с различными клиническими результатами применения клопидогреля. D. Trenk и соавторы исследовали 797 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. Полученные результаты показали, что носители по CYP2C19*2 оказались более предрасположенными к высокой реактивности тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем, что ассоциировано с плохим клиническим исходом (увеличение частоты смерти и инфаркта миокарда за 1 год) после проведения стентирования коронарных артерий [7].

Ранее в Украине не проводилось исследование полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий.

Таким образом, представляет интерес изучение влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность проведения антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, выявление связи показателей агрегации тромбоцитов с учетом генотипа пациентов.

Цель работы – изучение эффективности антитромбоцитарной терапии и полиморфизма гена CYP2C19 цитохрома P450 у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий.

Материалы и методы исследования

Обследовано 75 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), из них 65 (86,6%) мужчин и 10 (13,33%) женщин, средний возраст – 58±9,5 и 59,5±6 лет соответственно. Все пациенты перенесли стентирование коронарных артерий в период 2010–2012 гг. В анамнезе у 65,3% больных был инфаркт миокарда, у 4% – инсульт. Подавляющее большинство пациентов имело множественные факторы риска: артериальная гипертензия (АГ) – 88%, курение – 46,6%, отягощенная наследственность – 45,3%, избыточная масса тела и ожирение – 89,3%, сахарный диабет – 22,7%, дислиппротеидемия (на фоне терапии) – 69,3%.

Для изучения полиморфизма гена проводилась амплификация фрагментов ДНК, содержащих полиморфные участки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами PCR Core (Лаборатория Изоген, Россия) в амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, США). Праймеры синтезировались фирмой Литех (Россия). ПЦР фрагменты, содержащие однонуклеотидные полиморфизмы, обрабатывали рестриктазой Sma I НПО «СибЭнзим» в соответствии с общепринятыми методиками. Продукты рестрикции разделяли с помощью 3% агарозного гель-электрофореза с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией на транслюминаторе фирмы «Vilber Lourmat». Сепарационные профили фотографировали с помощью цифровой камеры. Амплификационная смесь для типирования CYP2C19 полиморфизма содержала 200 ng ДНК, 1,5 pmol

каждого праймера: форварда 5'-CAGAGCTGGCATATTGTATC-3' и реверса 5'-TAGTAAACACAAAAGTAGTCAATG-3'. Этапы амплификации состояли из иницирующей денатурации в течение 5 мин, 45 циклов последовательной денатурации при температуре 95°C – 30 сек, отжига при температуре 52°C – 60 сек, синтеза при температуре 74°C – 60 сек. Полученный продукт ПЦР имел молекулярную массу 323 bp. В дальнейшем он подвергся воздействию эндонуклеазы рестрикции Sma I в течение 2,5 часов при температуре 30°C.

Исследование агрегации тромбоцитов проведено на спектрофотометре СФ-18 (Ленинград, СССР) с оценкой следующих показателей: степень агрегации, время агрегации, наличие 2-й волны, дезагрегации. Агрегатограмма проводилась пациентам дважды во время обследования – до наблюдения и во время наблюдения.

В связи с тем что все обследованные больные подверглись стентированию коронарных артерий, согласно рекомендациям ЕОК и УАК (2011) им рекомендован длительный прием антитромбоцитарной терапии. На момент обследования 82,6% больных принимали комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогреля, 13% – принимали только АСК.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (метод Вальд–Вольфовиц).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования полиморфизма гена свидетельствуют о наличии 3 генотипов: гомозиготы по «дикому типу», гетерозиготы, а также один гомозигота-носитель мутантного гена. Учитывая малочисленность группы гетерозиготных больных и одного гомозиготного носителя мутантной аллели, авторы сочли возможным объединить в одну группу носителей мутантного аллеля. Таким образом, удельный вес носителей мутантной аллели составил 20%, что сопоставимо с результатами других исследований: примерно 30–50% азиатов, 11–16% европейцев и 14–25% афроамериканцев [5, 6]. Группа больных носителей 1-й аллели была представлена 15 пациентами, среди которых 12 мужчин и 3 женщины.

Представляет интерес история болезни единственного гомозиготного носителя мутантного гена. Бригадой скорой медицинской помощи в приемный покой доставлен мужчина, 47 лет, с выраженным впервые возникшим ангинозным синдромом в покое, другие жалобы отсутствуют. Из анамнеза заболевания известно, что ранее признаков ИБС не отмечено. Считает себя заболевшим на протяжении последних 10 дней, когда впервые появилась интенсивная загрудинная боль давящего характера с иррадиацией в челюсти в состоянии покоя. В течение жизни пациент отрицает перенесенные заболевания. Страдает гипертонической болезнью с 45-летнего возраста, регулярной адекватной антигипертензивной терапии не получал. Артериальное давление (АД) рабочее – 145/90 мм рт.ст., АД макс. – 180/100 мм рт.ст. Вредные привычки – отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Объективно: общее состояние – ближе к средней степени тяжести, обусловленное интенсивным ангинозным синдромом, частотой более 5 раз

в сутки, длительностью болевого синдрома 3–5 минут и мало купируемым приемом нитратов. Индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м². Аускультативно тоны сердца приглушены, сердечная деятельность – ритмичная. АД – 140/90 мм рт.ст. По данным биохимических исследований показатели – в пределах нормы, за исключением липидного спектра – гиперлиппротеидемия II B тип и агрегации тромбоцитов – степень агрегации 54%, 2-я волна отсутствует, дезагрегация определяется, время агрегации – 0,8 с. Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд./мин. Депрессия сегмента ST 1 мм V2–V6 с инверсией зубца T в тех же отведениях. Тест с физической нагрузкой не проведен в связи с сохраняющимся ангинозным синдромом и высоким риском осложнений. Результаты эхокардиоскопии: признаки дилатации левого предсердия (4,5 мм). На 2-е сутки проведена коронарография, выявлено гемодинамически значимое стенозирование ветви тупого края сердца огибающей артерии левой коронарной артерии на 70%. Ургентно пациенту проведено стентирование, рекомендованная терапия – в полном объеме, в том числе двойная антитромбоцитарная терапия. Однако в первые 6 часов после реваскуляризации у пациента происходит ранний тром-

боз стента, подтвержденный результатами коронарографии, с последующим проведением тромболизисной терапии и повторной реваскуляризации. Ретроспективно пациенту проведено генетическое исследование гена CYP2C19, по результатам которого стало известно, что больной является носителем мутантного аллеля CYP2C19*2.

Более высокая встречаемость, возможно, обусловлена ограниченностью выборки, а не этническими особенностями популяции. Сравнительная оценка клинико-анамнестических показателей групп больных в зависимости от выявленного генотипа выявила некоторые отличия, которые не всегда достигали достоверности, что, возможно, связано с недостаточным количеством наблюдений. Так, среди носителей мутантного аллеля чаще встречалась избыточная масса тела ($p=0,0182$). Данный факт можно частично объяснить участием цитохрома P450 в трансформации холестерина. В результате возникает нарушение синтеза тестостерона, что является одним из патогенетических механизмов развития избыточной массы тела [2].

Авторами проведен сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов в зависимости от выявленного генотипа (табл. 1, 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов-гетерозигот

Показатель	Мужчины (n=12)	Женщины (n=3)
Средний возраст, лет	57,3±8,2	59,1±6,02
ИМТ средний, кг/м ²	31,32±2,69	30,6 ±1,05
Наследственность	41,66%	66,6%
Артериальная гипертензия	100%	66,6%
Инфаркт в анамнезе	41,6%	66,6%
Сахарный диабет	25%	66,6%
Инсульт в анамнезе	8,3	0%
Алкоголь	25%	0%
Исходно:		
Стабильная стенокардия I ФК	0%	0%
Стабильная стенокардия II ФК	0%	0%
Стабильная стенокардия III ФК	16,6%	33,6%
Стабильная стенокардия IV ФК	83,3%	66,6%
В ходе наблюдения:		
Стабильная стенокардия I ФК	0%	33,3%
Стабильная стенокардия II ФК	25%	33,3%
Стабильная стенокардия III ФК	8,33%	0%
Стабильная стенокардия IV ФК	8,33%	0%
Сердечная недостаточность исходно	100%	66,6%
Сердечная недостаточность после ЧКВ	33,3%	0%
Общий холестерин средний, ммоль/л	5,28±1,54	5,3±1,34
ХС ЛПНП средний, ммоль/л	3,14±1,28	3,08±1,21
Триглицериды средний, ммоль/л	2,09±1,18	2,1±1,03
Клопидогрель в терапии	75%	33,6%
АСК в терапии	91,6%	100%

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов-гомозигот

Показатель	Мужчины (n=53)	Женщины (n=7)
Средний возраст	57,6±9,8	60,4±5,7
ИМТ средний, кг/м ²	29,1±3,14	28±4,32
Наследственность	47,1%	28,6%
Артериальная гипертензия	84,9%	100%
Инфаркт в анамнезе	73,5%	42,8%
Сахарный диабет	20,75%	28,5%
Инсульт в анамнезе	3,77%	100%
Алкоголь	20,7%	0%
Исходно:		
Стабильная стенокардия I ФК	0%	0%
Стабильная стенокардия II ФК	5,66%	0%
Стабильная стенокардия III ФК	16,6%	50%
Стабильная стенокардия IV ФК	28,3%	50%
В ходе наблюдения:		
Стабильная стенокардия I ФК	20,7%	4,3%
Стабильная стенокардия II ФК	7,55%	14,2%
Стабильная стенокардия III ФК	5,66%	0%
Стабильная стенокардия IV ФК	0%	0%
Сердечная недостаточность исходно	79,2%	57,4%
Сердечная недостаточность после ЧКВ	11,3%	14,2%
Общий холестерин средний, ммоль/л	5,1±1,4	6,8±1,77
ХС ЛПНП средний, ммоль/л	3,15±1,3	4,7±1,59
Триглицериды средний, ммоль/л	1,75±0,91	1,63±0,78
Клопидогрель в терапии	83%	100%
АСК в терапии	96,2%	100%

Примечания (табл. 1, 2): ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АСК – ацетилсалициловая кислота.

Таблиця 3. Показатели агрегации и генотипа у обследованных пациентов

Показатель агрегации	Гомозиготы (n=60)	Гетерозиготы (n=15)	р
До наблюдения			
Степень агрегации	55,7±12,2	57,88±11,33	н/д
Наличие 2-й волны	1,66%	3,33%	н/д
Время агрегации	0,91±0,32	1,16±0,76	н/д
Наличие дезагрегации	93,3%	86,6%	н/д
Во время наблюдения			
Степень агрегации	45,25±11,4	48,72%	н/д
Наличие 2-й волны	0%	0%	н/д
Время агрегации	0,84±0,09	0,88±0,31	н/д
Наличие дезагрегации	96,6%	93%	н/д

Таблиця 4. Анти тромботическая терапия при генетически известном типе пациентов, в целом по группам

Генотип	Двойная анти тромботическая терапия		Один анти тромботический препарат	
	Абс.	%	Абс.	%
Гетерозиготы (n=15)	9	60	6	40
Гомозиготы (n=60)	49	81,6	11	18,33

Таблиця 5. Показатели агрегации в подгруппах гомозигот и гетерозигот в зависимости от приверженности к проведению двойной анти тромботической терапии во время наблюдения

Подгруппа гетерозигот			
Показатель агрегации	Выполнение ДАТП (n=9)	Невыполнение ДАТП (n=6)	р
Степень агрегации, средняя %	47,27±7,36	50,9±13,9	н/д
Скорость агрегации, средняя	53,85±5,03	54,5±13,7	н/д
Наличие 2-й волны	0	0	н/д
Время агрегации, мин	0,81±0,033	1,0±0,49	0,010788
Наличие дезагрегации	9 (100%)	6 (83,3%)	0,010788
Подгруппа гомозигот			
Показатель агрегации	Выполнение ДАТП (n=49)	Невыполнение ДАТП (n=11)	р
Степень агрегации, средняя %	44,67±10,83	47,84±13,8	0,455555
Скорость агрегации, средняя	55,96±11,36	56,13±6,86	н/д
Наличие 2-й волны	0	0	н/д
Время агрегации, мин	0,83±0,07	0,89±0,13	0,045555
Наличие дезагрегации	49 (100%)	9 (81,8%)	0,045555

Примечание (табл. 5, 6): ДАТП – двойная анти тромботическая терапия.

Как известно, механизм действия клопидогреля, на эффективность которого влияет исследуемый генотип, связан с влиянием на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Высвобождение АДФ и взаимодействие с соответствующими рецепторами лежит в основе развития необратимой агрегации тромбоцитов.

Таблиця 6. Сравнительная характеристика агрегатограмм среди гомозигот и гетерозигот в зависимости от приверженности к проведению двойной анти тромботической терапии

Выполнение ДАТП			
Показатель агрегатограммы	Гомозиготы	Гетерозиготы	Р
Степень агрегации	44,67±10,83	47,27±7,36	н/д
Наличие дезагрегации	100%	100%	н/д
Наличие 2-й волны	0	0	н/д
Время агрегации	0,83±0,07	0,81±0,033	н/д
Невыполнение ДАТП			
Показатель агрегатограммы	Гомозиготы	Гетерозиготы	Р
Степень агрегации	47,84±13,8	50,9±13,9	н/д
Наличие дезагрегации	9 (81,8%)	6 (83,3%)	н/д
Наличие 2-й волны	0	0	н/д
Время агрегации	0,89±0,13	1,0±0,49	н/д

Изученные агрегации тромбоцитов в сравниваемых группах не показали достоверных отличий, что частично обусловлено различной приверженностью пациентов к приему двойной анти тромботической терапии. Так, в группе гомозигот при контрольном исследовании двойную анти тромботическую терапию принимали 81,6% больных, в то время как среди носителей мутантной аллели – 60%.

Более низкая приверженность среди носителей мутантной аллели может быть частично связана с отсутствием субъективной оценки эффекта от приема терапии.

Авторы проанализировали показатели агрегатограммы в подгруппах больных в зависимости от генотипа и приверженности к терапии. Результаты сравнительной оценки агрегации тромбоцитов у гомозигот в зависимости от анти тромботической терапии свидетельствуют, что прием комбинации АСК и клопидогреля обеспечивает достоверно более низкую степень и время агрегации. Кроме того, у всех пациентов-гомозигот, принимающих двойную анти тромботическую терапию, наблюдалась дезагрегация, в то время как при приеме одного препарата в 18,2% случаев агрегация носила необратимый характер.

Что касается группы гетерозигот, прием двух анти тромботических препаратов не обеспечивал достоверного влияния на степень агрегации. Однако время агрегации было достоверно меньше, а дезагрегация наблюдалась чаще при комбинированной анти тромботической терапии.

Как известно, исследуемый полиморфизм гена оказывает влияние на превращение клопидогреля в активный препарат и не изменяет эффективность АСК. Результаты данного исследования свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий у больных, принимающих только ингибиторы циклооксигеназы в зависимости от генотипа. Это отмечено для всех показателей агрегатограммы. Степень агрегации у гомозигот – 47,84±13,8, у гетерозигот – 50,9±13,9; время агрегации – соответственно 0,89±0,13 и 1,0±0,49; наличие дезагрегации – соответственно у 81,8% и 83,3%.

Выводы

1. Установлено наличие полиморфизма гена цитохромы P450 (CYP2C19) с наличием 3 генотипов: гомозиготы «дикого типа», гетерозиготы, гомозиготы по мутантному аллелю. Частота встречаемости носителей мутантной аллели среди обследованных больных не отличается от популяционной и составляет не более 20%.
2. Показано, что среди носителей мутантной аллели достоверно чаще встречается избыточная масса тела ($p=0,0182$).
3. Не выявлено достоверных отличий в показателях агрегации тромбоцитов у больных с различными генотипами.
4. Прием двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрель) обеспечивает более значимое достоверное влияние на некоторые показатели агрегации тромбоцитов (время агрегации, наличие дезагрегации), но достоверных отличий на степень агрегации у носителей мутантной аллели не выявлено, в то время как у гомозигот «дикого типа» двойная терапия обеспечивала более выраженное снижение степени агрегации по сравнению с приемом монотерапии АСК.

Список использованной литературы

1. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Спец. мед. журн. «Атеротромбоз». – 2010. – Вып. 1 (4).
2. Berka K., Hendrychova T. Membrane Position of Ibuprofen Agrees with Suggested Access Path Entrance to Cytochrome P450 2C9 Active Site // Phys. Chem. A. – 2011. – Vol. 115 (41). – P. 11248–11255.
3. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / Task Force Members: Ch.W. Hamm, J.-P. Bassand // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.
4. Hulot J.S., Bura A., Azizi M. 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.
5. Kirchheiner J., Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77. – P. 1–16.
6. Tabassome Simon, Celine Verstuylt, Murielle Mary-Krause et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events // N. Eng. J. Med. – 2009. – Vol. 360.
7. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G_A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1 year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1925–1934.