

# ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ABCB1 И CYP2C19

Галицкая С.С.

*ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами  
Президента Республики Беларусь  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней  
г. Минск*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, генотипирование, тромбоз

**Резюме:** *приведены результаты генотипирования по генам ABCB1 и CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, изучена взаимосвязь носительства полиморфных аллелей генов с течением и исходами заболевания.*

**Resume:** *we evaluated frequency of genetic polymorphisms of ABCB1 and CYP2C19 in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary interventions and the association of polymorphisms carriage with outcomes.*

**Актуальность.** Важным аспектом предупреждения развития тромбозов стента и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), является проведение адекватной антитромбоцитарной терапии. Для профилактики тромботических осложнений после ОКС и ЧКВ применяется двойная антитромбоцитарная терапия, представляющая собой комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты. В соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014 года длительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС должна составлять 1 год независимо от вида стента и стратегии реваскуляризации [3].

Значимой проблемой современной кардиологии является вариабельный ответ пациентов на лекарственные препараты, что подтверждается развитием рецидивирующих коронарных событий (РКС) в виде рецидивирующих тромбозов на фоне проводимой терапии. В настоящее время имеются убедительные данные о наличии феномена «резистентности к клопидогрелу» [1, 2]. По данным исследований, у 25% пациентов наблюдается лабораторная резистентность к клопидогрелу [4].

Клопидогрел – пролекарство, после всасывания в кишечнике поступает в печень, где метаболизируется при участии системы цитохрома-P450 до образования активного метаболита. Всасывание клопидогрела в кишечнике обеспечивается кишечным транспортером П-гликопротеином, который кодируется геном *ABCB1*, изменения в структуре указанного гена могут приводить к снижению биодоступности клопидогрела. Наиболее значимым в метаболизме клопидогрела изоферментом системы цитохрома P-450 является *CYP2C19*, который кодируется одноименным геном [5]. Данный ген характеризуется значительным генетическим полиморфизмом с наличием более 30 полиморфных вариантов (аллелей) гена, что может приводить к изменению фармакокинетики, фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела.

**Цель:** изучить связь рецидивирующих коронарных событий и исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству, с носительством генетических полиморфизмов *ABCB1* и *CYP2C19*.

**Задачи:** 1. Изучить частоту носительства полиморфных аллелей генов *ABCB1* и *CYP2C19* у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ; 2. Установить взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов с развитием неблагоприятных исходов в раннем и отдаленном периодах наблюдения (рецидивирующие коронарные события, тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, нестабильная стенокардия).

**Материал и методы.** Генетическое исследование с генотипированием по генам *ABCB1* и *CYP2C19* выполнено у 64 пациентов, из них 32 пациента группы с РКС и 32 пациента из группы без РКС.

В рамках РКС после проведения реперфузионной терапии рассматривали рецидив инфаркта миокарда (ИМ), раннюю постинфарктную стенокардию, рецидивирующую ишемию. В группе пациентов с РКС у 40,6% (n=13) пациентов развилась рецидивирующая ишемия, у 25% (n=8) – ранняя постинфарктная стенокардия, у 34,4% (n=11) – рецидив ИМ. Тромбоз стента верифицирован по данным коронароангиографии у 40,6% (n=13) пациентов с РКС.

Характеристика групп пациентов, которым выполнено генотипирование, приведена в таблице 1. Исследуемые группы достоверно не различались по распространенности АГ, курения, частоте встречаемости семейного анамнеза ранней ИБС и наличию сопутствующего сахарного диабета.

**Таблица 1** – Характеристика групп

Показатель	Группа с РКС, (n=32)	Группа без РКС, (n=32)
Возраст, лет; M±m	61,8±1,7	62,6 ±1,74
Мужской пол, % (n)	81,25 (26)	84,4 (27)
Курение, % (n)	65,6 (21)	59,4 (19)
АГ, % (n)	96,9 (31)	96,9 (31)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	37,5 (12)	25 (8)
Сахарный диабет, % (n)	21,9 (7)	6,25 (2)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 (28; 32,4)*	27 (25,1; 31)

Примечание – \* - достоверность различия показателей при сравнении с группой без РКС при p<0,05.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрастному и половому составу, продолжительности болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения ЧКВ, типу и количеству имплантированных стентов.

Генетическое исследование включало качественную детекцию *in vitro* мутации в гене *ABCB1* (3435C>T) и четырех вариантов аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*\*2 (681G>A), *CYP2C19*\*3 (636G>A), *CYP2C19*\*4 (1A>G), *CYP2C19*\*5 (1297C>T)).

Для определения типа лекарственного метаболизма клопидогрела использовался набор реагентов Pronto ClopidoRisk фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль) который позволяет идентифицировать мутации с применением метода амплификации и гибридизации с аллель специфичными олигонуклеотидами с последующей визуализацией продуктов гибридизации с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При генотипировании по гену *ABCB1* в группе пациентов с РКС удельный вес пациентов с гомозиготным носительством двух полиморфных аллелей *TT* гена *ABCB1* составил 6,25 % (n=2), в группе сравнения не выявлено носителей данного генотипа. Носительство одного полиморфного аллеля *CT* гена *ABCB1* выявлено у 93,75 % (n=30) пациентов группы с РКС, а в группе сравнения частота встречаемости генотипа *CT* составила 81,25% (n=26). Таким образом, в группе пациентов с РКС отмечен более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип *CT* или *TT*) гена *ABCB1* по сравнению с пациентами без РКС (100 % (n=32) и 81,25 % (n=26),  $\chi^2 = 6,6$ ;  $p < 0,01$ ).

В исследуемой когорте пациентов не отмечено гомозиготного носительства мутантных аллелей *CYP2C19*. В группе пациентов с РКС чаще наблюдалось носительство по крайней мере одной мутантной аллели *CYP2C19*\*2 (\*1/\*2) по сравнению с группой лиц без РКС (37,5% (n=12) и 6,25% (n=2) пациентов соответственно;  $\chi^2=9,1$ ,  $p < 0,01$ ). Удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4) со сниженной функцией в группе пациентов с РКС составил 46,875% (n=15), в то время как в группе сравнения лишь 6,25% (n=2), ( $\chi^2 = 13,5$ ,  $p < 0,01$ ).

При анализе частоты встречаемости полиморфных аллелей *CYP2C19* и *ABCB1* у пациентов с подтвержденным тромбозом стента выявлена комбинация носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 со сниженной функцией в сочетании с носительством, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1*, у 9 пациентов (69,2%) с тромбозом стента.

Летальные исходы в течение 28 дней наблюдения развились у 6 пациентов группы с РКС (18,75%). В группе без РКС летальных исходов в остром и подостром периодах ИМ не наблюдалось. Среди 6 пациентов с РКС умерших в период 28-дневного наблюдения у 5 пациентов (83,3%) установлено носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* со сниженной функцией в комбинации с полиморфным аллелем *ABCB1* (у 3 пациентов выявлена комбинация носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 с генотипом *CT* гена *ABCB1*, у 1 пациента - генотипа *CYP2C19* \*1/\*3 с генотипом *CT* гена *ABCB1*, у 1 пациента - генотипа *CYP2C19* \*1/\*4 с генотипом *CT* гена *ABCB1*).

При проведении корреляционного анализа выявлена ассоциация гетерозиготного носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* со сниженной функцией с тромбозом стента ( $r=0,49$ ,  $p < 0,01$ ), а также со смертью пациентов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что носительство комбинации одного из двух аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4 или \*5) со сниженной функцией и, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1*, ассоциировалось с развитием тромбоза стента ( $r=0,52$ ,  $p < 0,01$ ), и увеличением количества смертельных исходов пациентов в период 28-дневного наблюдения ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Возможно, развитие РКС в

основной группе отчасти связано с нарушением метаболизма клопидогрела и его недостаточной клинической эффективности.

При проведении телефонного опроса получены данные об отдаленных исходах через 36 месяцев у 45 пациентов, которым выполнялось генотипирование, что составило 77,5% пациентов выживших в остром и подостром периодах ИМ, из них 17 пациентов из группы с РКС и 28 пациентов из группы без РКС.

Доля умерших от сердечно-сосудистых причин в период постгоспитального наблюдения составила 11,8% (n=2) в группе пациентов с РКС и 7,1% (n=2) в группе без РКС. Повторный ИМ развился у 1 пациента группы с РКС (5,8%) и у 2 пациентов без РКС (7,1%). Эпизоды нестабильной стенокардии наблюдались у 5 пациентов с РКС (29,4%) и у 3 пациентов без РКС (10,7%). Таким образом, у пациентов исследуемых групп наблюдались сопоставимые отдаленные исходы.

**Выводы.** В группе пациентов с РКС после ЧКВ наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип *СТ* или *ТТ*) гена *ABCB1*, полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) со сниженной функцией по сравнению с пациентами без РКС. Развитие тромбоза стента ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* со сниженной функцией ( $r=0,49$ ,  $p<0,01$ ), а также с комбинацией носительства любого из двух аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4 или \*5) со сниженной функцией и, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1* ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ). Носительство любого из полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4 или \*5) со сниженной функцией, а также комбинация указанных аллелей *CYP2C19* с вариантным аллелем *ABCB1* ассоциировались со смертью пациентов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , соответственно).

#### Литература

1. Айнетдинова, Д. Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца / Д. Х. Айнетдинова, А. Е. Удовиченко, В. А. Сулимов / Рацион. фармакология в кардиологии. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 52–59.
2. Гелис, Л. Г. Антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме: клинические последствия резистентности к антиагрегантам / Л. Г. Гелис // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 2. – С. 91–103.
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541–2619.
4. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis / C. Combescure [et al.] // J. of Thromb. and Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 923–933.
5. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J. L. Mega [et al.] // The N. Engl. J. of Med. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 354–362.