



## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

С.С. Галицкая<sup>1</sup>, Е.С. Смирнова<sup>2</sup>, А.А. Гусина<sup>3</sup>,  
Е.А. Сулимчик<sup>3</sup>, Т.В. Статкевич<sup>2</sup>, Н.П. Митьковская<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь<sup>1</sup>. Email: svetl\_gal@mail.ru

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь<sup>2</sup>

Государственное учреждение Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»<sup>3</sup>.

УДК 616.12-089.81

**Ключевые слова:** рецидивирующие коронарные события, фармакогенетическое тестирование, генетические полиморфизмы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.С. Галицкая, Е.С. Смирнова, А.А. Гусина, Е.А. Сулимчик, Т.В. Статкевич, Н.П. Митьковская. Фармакогенетическое тестирование при выполнении чрескожных коронарных вмешательств. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 328–334.

Целью исследования явилось изучение влияния генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. В ходе исследования использованы лабораторные, инструментальные, статистические методы. Генетическое исследование выполнено у 64 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Проанализированы особенности аллельных полиморфизмов генов ABCB1 и CYP2C19, взаимосвязь с развитием рецидивирующих коронарных событий. Проведение генетического тестирования у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, может дополнительно предотвратить развитие неблагоприятных осложнений течения заболевания.

## PHARMACOGENETIC TESTING IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

S.S. Galitskaya<sup>1</sup>, E.S. Smirnova<sup>1</sup>, A.A. Gusina<sup>3</sup>,  
E.A. Sulimchik<sup>3</sup>, T.V. Statkevich<sup>2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>2</sup>

Republican Clinical Medical Center of Presidential Administration of the Republic of Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»<sup>3</sup>

**Key words:** recurrent coronary events, pharmacogenetic testing, genetic polymorphisms.

**FOR REFERENCES.** S.S. Galitskaya, E.S. Smirnova, A.A. Gusina, E.A. Sulimchik, T.V. Statkevich, N.P. Mitkovskaya. Pharmacogenetic Testing in Percutaneous Coronary Interventions. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 328–334.

The aim of the study was to analyze the influence of genetic polymorphisms of ABCB1 and CYP2C19 on the development of recurrent coronary events in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing primary percutaneous coronary intervention. During the study laboratory, instrumental and statistical methods were used. Genetic testing was performed in 64 patients. Characteristic features of polymorphic variants of ABCB1 and CYP2C19 and their relation to the development of recurrent coronary events were analyzed. Genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary interventions for ST-segment coronary syndrome may contribute to the prevention of serious complications of the disease.

### Введение

Изучение различных аспектов диагностики и лечения неотложных состояний в кардиологии актуально и требует постоянных дополнений в связи с широкой распространенностью проблемы. Одним из наиболее изучаемых вопросов неотложной кардиологии является острый коронарный синдром (ОКС) – начальный рабочий диагноз впервые возник-

шей либо обострившейся ишемической болезни сердца (ИБС). Данный термин был введен для максимально быстрой первичной оценки, стратификации риска и принятия решения о необходимости проведения реперфузионной терапии [1].

Наиболее частым исходом ОКС с подъемом сегмента ST является развитие крупноочагового инфаркта



миокарда (ИМ) с формированием патологического зубца Q или без него, реже – мелкоочагового ИМ, при раннем восстановлении коронарного кровотока может наблюдаться abortивное течение ИМ.

Несмотря на активное внедрение методов реперфузионной терапии, разрабатываемые прогностические шкалы и активную терапию, осложнения ИМ, включая смерть пациентов в раннем и отдаленном периоде, являются актуальными и волнующими каждого клинициста, который занимается лечением данной категории пациентов [3, 4].

По данным российского регистра РЕКОРД, госпитальная летальность пациентов с острым ИМ составляет 13,2 % [2]. Сопоставимые данные получены в другом российском исследовании по выявлению предикторов исхода ОКС, в котором средняя госпитальная летальность пациентов с острым ИМ составила 13,65 %, средняя летальность за 18 лет наблюдения – 3,91 % в год, без явной тенденции к росту или снижению в динамике [5].

По мнению авторов, изучающих отдаленные исходы ОКС, в первый год после перенесенного заболевания наблюдается наибольшая частота повторных ИМ и смерти пациентов от сердечно-сосудистых причин [6, 7].

По результатам анализа шведского регистра, включавшего 108 315 пациентов с ИМ, показано, что у пациентов, перенесших ИМ, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения. В первый год после ИМ суммарный риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта) составил 18,3 %, в течение последующих 36 месяцев вероятность развития указанных осложнений у пациентов с благоприятным течением первого года постинфарктного периода составила 20 % [6].

По результатам австрийского регистра пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, смертность от всех причин в течение первого года постинфарктного наблюдения составила 13,4 % у пациентов, которым была выполнена реперфузионная терапия позже 2 часов от появления симптомов, и 7,4 % у пациентов с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии в пределах 2 часов от появления симптомов ишемии ( $p=0,017$ ) [7].

После выполнения реперфузионной терапии у пациентов сохраняется риск развития рецидивирующих коронарных событий (РКС) – рецидивирующей ишемии, ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ИМ, т. е. осложнений, обусловленных ретромбозом либо резидуальным стенозом в инфаркт-связанной артерии, неполной реваскуляризацией миокарда, когда симптом-связанной артерией является другая коронарная артерия при многососудистом поражении. Рецидивы ишемии после успешно выполненной реперфузии могут проявляться в виде приступов стенокардии и/или безболевого ишемии миокарда, приводить к развитию рецидива ИМ [7].

Одним из важных аспектов предупреждения тромбозов стента и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся

реперфузионной терапии, в частности чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является адекватное ингибирование тромбоцитов. Значимым предиктором развития тромбоза стента является нарушение режима двойной антитромбоцитарной терапии. В частности, прекращение приема клопидогрела в течение первого месяца после ЧКВ увеличивает риск развития тромбоза стента в 36,5 раза (отношение шансов – 36,5) [8].

Помимо нарушения режима приема препаратов, в последние годы все больше обсуждается вопрос вариабельного ответа пациентов на лекарственные препараты. Свидетельством этого является развитие РКС в виде рецидивирующих тромбозов на фоне проводимой терапии. В настоящее время имеются убедительные данные о наличии феномена «резистентности к клопидогрелу» [9]. Причины резистентности следует рассматривать с учетом особенностей фармакогенетики, межклеточных отношений, лекарственных взаимодействий.

С учетом того, что клопидогрел является пролекарством, после всасывания в кишечнике поступает в печень, метаболизируется при участии системы цитохрома-P450 до образования активного метаболита, изучаются вопросы фармакокинетики препарата на этапах всасывания и метаболизма, влияние наличия полиморфизмов генов, участвующих в данных процессах.

Всасывание клопидогрела в кишечнике обеспечивается кишечным транспортером P-гликопротеином, который кодируется геном *ABCB1*, изменения в структуре указанного гена могут приводить к снижению биодоступности клопидогрела. В исследовании Simon T. показано, что у пациентов с носительством полиморфных аллелей TT гена *ABCB1* наблюдалось большее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в течение 1 года, чем у пациентов с генотипом CC гена *ABCB1* [10]. Кроме того, в данном исследовании установлено, что комбинация любого из двух аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4 или \*5) со сниженной функцией и, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1*, ассоциировалась с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как изолированное носительство вариантного аллеля *ABCB1* не оказывало влияния.

Наиболее значимым в метаболизме клопидогрела изоферментом системы цитохрома P-450 является *CYP2C19*, который кодируется одноименным геном [11]. 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. Носительство аллельного варианта *CYP2C19\*1* обеспечивает полную ферментативную активность изофермента, а значит и нормальный метаболизм клопидогрела. Полиморфные варианты *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* характеризуются снижением ферментативной активности изофермента, на фоне чего может возникать резистентность к клопидогрелу. Аллельный вариант *CYP2C19\*17* характеризуется повышением ферментативной активности *CYP2C19*, следовательно,



носительство данного аллеля может проявляться повышенным риском кровотечений при приеме стандартной дозы клопидогрела. Известно о наличии межэтнических различий в носительстве мутантных аллелей *CYP2C19*: носительство вариантных аллелей отмечено у 30–45 % афроамериканцев, 20–30 % представителей европеоидной расы, 50–65 % жителей Восточной Азии [11].

На основании результатов исследований о снижении функциональной активности клопидогрела у лиц с полиморфизмами *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*4* гена *CYP2C19* в 2010 году Агентством по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) внесена информация в инструкцию по применению препарата клопидогрел о снижении эффективности препарата у носителей функционально дефектных аллелей. В 2011 году в Руководстве по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST Европейского Общества Кардиологов (ESC) появился пункт о возможности генетического типирования *CYP2C19* при умеренном или высоком риске сердечно-сосудистых событий (уровень доказательности IIB) [12]. В соответствии с Руководством Американской Ассоциации Сердца (ACC) по ЧКВ, генетическое типирование *CYP2C19* может быть оправдано у пациентов из группы риска тромбоза стента.

**Цель исследования:** изучить влияние генетических полиморфизмов *ABCB1* и *CYP2C19* на развитие РКС у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте от 39 до 86 лет, соответствующие следующим критериям включения: наличие болевого синдрома в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 минут давностью до 12 часов, при наличии подъема сегмента ST на электрокардиограмме в точке J в двух и более смежных отведениях, более 0,2 мВ (2 мм) – в отведениях  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  и более 0,1 мВ (1 мм) – в остальных отведениях, либо предположительно впервые возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса; достижение ангиографического успеха ЧКВ.

Оценка эффективности ЧКВ проводилась на основании неинвазивных (электрокардиографических, клинических и лабораторных) и инвазивных (с использованием ангиографической классификации градации коронарного кровотока – TIMI) критериев.

Ангиографический успех ЧКВ предполагал достижение антеградного кровотока TIMI 3, отсутствие резидуального стеноза, превышающего 20 % от референтного диаметра целевого сегмента, угрожающей диссекции и окклюзии значимой боковой ветви (диаметр более 2-х мм).

Критериями исключения пациентов из исследования были: ИМ в анамнезе; ИМ, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование, некоронарогенные заболевания миокарда; ранее перенесенное кардиохирургическое или интервенционное вмешательство; острые инфекционные и обострение хронических воспалительных

заболеваний, прогрессирующие заболевания печени и почек; онкологическая патология.

Генетическое исследование с генотипированием по генам *ABCB1* и *CYP2C19* было выполнено у 64 пациентов, включенных в исследование, из них у 32 пациентов группы с РКС и 32 пациентов из группы без РКС.

В качестве РКС после проведения ЧКВ рассматривались рецидивирующая ишемия, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий ИМ.

Рецидивирующую ишемию диагностировали при сочетании наличия ангинозного статуса в течение не менее 15 минут с изменениями на ЭКГ в виде появления новых девиаций сегмента ST.

Диагноз ранней постинфарктной стенокардии устанавливался при наличии у пациента ангинозных приступов в течение 2 недель от начала заболевания в соответствии с классификацией E. Braunwald.

Диагноз рецидива ИМ устанавливался в случае его развития в период от 72 часов до 28 суток от предыдущего при наличии ангинозного приступа, динамики ЭКГ в виде появления нового или увеличения степени существующего подъема ST на 0,1 мВ (1 мм) и более в 2-х и более смежных отведениях, или формирования нового патогномичного зубца Q, по крайней мере в 2-х смежных отведениях, подъема уровня кардиоспецифических ферментов не менее, чем на 20 % в сравнении с предыдущим измерением (сразу после приступа) при условии, что повторное измерение проведено через 3–6 часов.

Ретромбоз инфаркт-связанной артерии верифицировали по результатам коронароангиографии, – в зоне стента, имплантированного в ходе первичного ЧКВ, выявлялись тромботические массы с нарушением кровотока в ИСА TIMI 0-1.

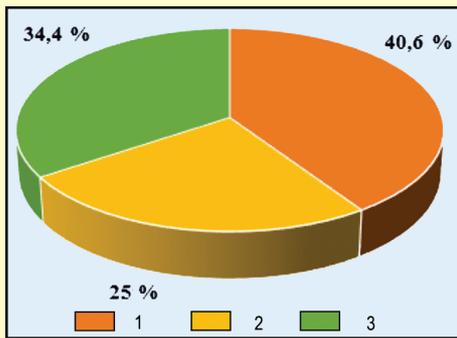
Характеристика групп пациентов, которым выполнено генотипирование, приведена в таблице 1. Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, распространенности АГ, курения, частоте встречаемости семейного анамнеза ранней ИБС и наличию сопутствующего сахарного диабета.

Проанализирована структура основной группы пациентов, которым выполнено генотипирование по генам *ABCB1* и *CYP2C19*, в зависимости от вида развившегося в течение 28 дней РКС у пациентов.

**Таблица 1 – Характеристика исследуемых 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) ■

Примечание: ■ – статистически значимые различия не установлены.



**Рисунок – Структура основной группы пациентов, которым выполнено генотипирование, в зависимости от вида РКС.** 1 – Рецидивирующая ишемия, 2 – ранняя постинфарктная стенокардия, 3 – рецидив инфаркта миокарда.

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 (рисунок).

Генетические исследования проводились на базе лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». 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 ИФА.

Отдаленные исходы оценивали на основании опроса пациентов. Через 36 месяцев от начала ОКС посредством телефонного опроса проводили сбор данных о пациентах, включенных в исследование. Во время беседы с пациентом или его родственниками выясняли данные о развившихся в течение 36 месяцев от начала ОКС неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях (повторный ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, смерть от сердечно-сосудистых причин), с уточнением сроков осложнений, причин смерти, приверженности к медикаментозной терапии.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA).

Для описания количественных признаков проанализированы параметры распределения значений с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае

нормального распределения значений признака данные представлены в виде среднего значения признака (M) и стандартной ошибки среднего значения (m), в случае отличного от нормального распределения признака – в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку, распределение которого соответствовало закону нормального распределения, проводили при помощи t-критерия Стьюдента, при отличии от нормального распределения признака использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовали тест  $\chi^2$ . Различия в группах считали значимыми при вероятности безобидного прогноза 95,5 % (p<0,05). Для определения взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ (методы Пирсона и Спирмена).

## Результаты и обсуждение

**Полиморфизм гена *ABCB1*.** Удельный вес пациентов с носительством гомозиготного генотипа CC, обеспечивающего нормальное всасывание клопидогрела в кишечнике, среди пациентов исследуемых групп составил 9,4 % (n=6), гетерозиготного генотипа CT, характеризующегося носительством одного полиморфного аллеля с нарушением всасывания клопидогрела, – 87,5 % (n=56), гомозиготного генотипа TT с носительством двух полиморфных аллелей гена *ABCB1* – 3,1 % (n=2).

Проанализирована структура исследуемых групп в зависимости от встречаемости различных генотипов гена *ABCB1* (таблица 2). 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 без РКС не выявлено носителей данного генотипа. Носительство одного полиморфного аллеля CT гена *ABCB1* выявлено у 93,75 % (n=30) пациентов группы с РКС, в группе без РКС удельный вес лиц с генотипом CT составил 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 аналогичным показателем в группе пациентов без РКС (100 % (n=32) и 81,25 % (n=26),  $\chi^2=6,6$ ; p<0,01).

**Полиморфизм гена *CYP2C19*.** В исследуемых группах пациентов не отмечено гомозиготного носительства полиморфных аллелей (\*2/\*2, \*3/\*3, \*4/\*4, \*5/\*5) гена *CYP2C19*. Удельный вес пациентов с носительством гетерозиготного генотипа \*1/\*2 среди всех пациентов составил 21,9% (n=14), генотипа \*1/\*3 – 3,1 % (n=2), генотипа \*1/\*4 – 1,56 % (n=1). Полученные в ходе генотипирования по гену *CYP2C19* данные, характеризующие частоту носительства полиморфных аллелей указанного гена в исследуемых группах, представлены в таблице 3.

В группе пациентов с РКС чаще наблюдалось носительство по крайней мере одного мутантного аллеля *CYP2C19\*2* (\*1/\*2) по сравнению с группой

**Таблица 2 – Структура исследуемых групп в зависимости от носительства полиморфизмов гена ABCB1**

Генотип, % (n)	Группа с РКС (n=32)	Группа сравнения (n=32)
Генотип 3435CC	–	18,75 (6)*
Генотип 3435CT	93,75 (30)	81,25 (26)
Генотип 3435TT	6,25 (2)	–

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой с РКС при  $p < 0,01$ .

**Таблица 3 – Частота гетерозиготных генотипов CYP2C19 среди пациентов исследуемых групп**

Генотип, % (n)	Группа с РКС (n=32)	Группа без РКС (n=32)
Генотип *1/*2	37,5 (12)*	6,25 (2)
Генотип *1/*3	6,25 (2)	–
Генотип *1/*4	3,125 (1)	–
Генотип *1/*5	–	–

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой без РКС при  $p < 0,01$ .

лиц без РКС (37,5 % (n=12) и 6,25 % (n=2) пациентов, соответственно;  $\chi^2=9,1$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4), характеризующихся функциональным снижением метаболизма клопидогрела, в группе пациентов с РКС составил 46,875 % (n=15), в то время как в группе без РКС аналогичный показатель составил 6,25% (n=2), ( $\chi^2=13,5$ ;  $p < 0,01$ ).

Комбинации полиморфных генотипов *ABCB1* и *CYP2C19*. Определено носительство комбинаций генотипов *CYP2C19* и *ABCB1* с полиморфными аллелями в исследуемых группах. У всех пациентов группы с РКС, характеризующихся носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, наблюдалась комбинация с носительством полиморфных аллелей СТ или ТТ гена *ABCB1*.

В группе без РКС у одного пациента носительство генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 сочеталось с носительством одного полиморфного аллеля СТ гена *ABCB1*, у второго пациента носительство генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 сочеталось с нормальным генотипом СС гена *ABCB1*.

Таким образом, у пациентов с выявленными полиморфными аллелями *CYP2C19* со сниженной функцией в сочетании с носительством полиморфных аллелей гена *ABCB1* мы можем ожидать недостаточную клиническую эффективность клопидогрела при назначении его в стандартной дозе.

Тромбоз стента был верифицирован по данным коронароангиографии у 40,6 % (n=13) пациентов с

РКС. При анализе удельного веса носительства полиморфных аллелей *CYP2C19* и *ABCB1* у пациентов с подтвержденным тромбозом стента выявлена комбинация носительства гетерозиготного генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 с функциональным снижением метаболизма клопидогрела в сочетании с носительством, как минимум, одного вариантного аллеля *ABCB1* (СТ или ТТ) у 69,2 % пациентов (n=9) с тромбозом стента.

Летальные исходы в течение 28 дней от начала ОКС развились у 6 пациентов, которым выполнено генотипирование, группы с РКС (18,75 %). В группе без РКС летальных исходов в течение 28 дней не наблюдалось. Среди 6 пациентов с РКС, умерших в течение 28 дней от начала заболевания, у 5 пациентов (83,3 %) было установлено носительство комбинации полиморфных аллелей *CYP2C19*, характеризующихся функциональным снижением метаболизма клопидогрела, с полиморфным аллелем *ABCB1*.

При анализе генотипов умерших в течение 28 дней от начала заболевания пациентов с РКС, которым выполнено генотипирование, было выявлено следующее распределение комбинаций полиморфизмов *CYP2C19* и *ABCB1*: наиболее частой комбинацией (у 3 из 6 умерших пациентов (50 %)) было носительство генотипа *CYP2C19* \*1/\*2 в сочетании с одним полиморфным аллелем СТ гена *ABCB1*; у одного пациента (16,667 %) выявлена комбинация генотипа *CYP2C19* \*1/\*3 в сочетании с одним полиморфным аллелем СТ гена *ABCB1*; у одного пациента (16,667 %) – *CYP2C19* \*1/\*4 в сочетании с одним полиморфным аллелем СТ гена *ABCB1*; у одного пациента (16,667 %) – нормального генотипа *CYP2C19* \*1/\*1 в сочетании с одним полиморфным аллелем СТ гена *ABCB1*.

Выявлена ассоциация гетерозиготного носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела с развитием РКС ( $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=64$ ), тромбоза стента ( $r=0,49$ ,  $p < 0,01$ ,  $n=64$ ), а также со смертью пациентов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,41$ ,  $p < 0,01$ ,  $n=64$ ).

Установлено, что носительство комбинации одной из двух аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1*, ассоциировалось с развитием РКС ( $r=0,51$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=64$ ), тромбоза стента ( $r=0,52$ ,  $p < 0,01$ ,  $n=64$ ), и увеличением количества смертельных исходов в течение 28 дней от начала заболевания ( $r=0,43$ ,  $p < 0,01$ ,  $n=64$ ). Возможно, развитие РКС в основной группе пациентов отчасти связано с нарушением метаболизма клопидогрела и его недостаточной клинической эффективности.

При проведении опроса были получены данные об отдаленных исходах через 36 месяцев от начала ОКС у 45 пациентов, которым выполнялось генотипирование, что составило 77,5 % пациентов выживших в остром и подостром периодах ИМ, из них 17 из 32 пациентов группы с РКС и 28 из 32 пациентов группы без РКС.

Доля умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 36 месяцев от начала ОКС составила 34,8 % (8 из 23 пациентов) в группе с РКС и 7,1 % (2 из 32



пациентов) в группе без РКС ( $\chi^2=6,1$ ,  $p<0,05$ ). При этом, доля умерших от сердечно-сосудистых причин в период постгоспитального наблюдения составила 11,8 % ( $n=2$ ) пациентов с РКС и 7,1 % ( $n=2$ ) – в группе без РКС. Таким образом, частота развития смертельных исходов была сопоставимой в постгоспитальном периоде, с более высокой частотой развития в остром и подостром периодах ИМ.

Повторный ИМ развился у одного пациента из 17 выживших в остром и подостром периодах ИМ группы с РКС (5,8 %) и у 2 пациентов из 28 группы без РКС (7,1 %). Эпизоды нестабильной стенокардии наблюдались у 5 пациентов из 17 выживших в остром и подостром периодах ИМ группы с РКС (29,4 %) и у трех пациентов из 28 группы без РКС (10,7 %). Таким образом, у пациентов исследуемых групп наблюдались сопоставимые постгоспитальные исходы.

Среди пациентов исследуемых групп, которым выполнено генотипирование, удельный вес пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение 36 месяцев от начала ОКС, включавшими смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации, был выше в группе с РКС по сравнению с группой без РКС (60,87 % ( $n=14$ ) и 25 % ( $n=7$ ),  $\chi^2=6,7$ ,  $p<0,01$ ).

## Заключение

Таким образом, на основании проведенного генотипирования установлено:

- в группе пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и РКС после ЧКВ наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип СТ или ТТ) гена *ABCB1* по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов без РКС (100 % ( $n=32$ ) и 81,25 % ( $n=26$ ),  $\chi^2=6,6$ ,  $p<0,01$ );
- частота встречаемости носительства полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела выше в группе пациентов с РКС по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов без РКС (46,875 % ( $n=15$ ) и 6,25 % ( $n=2$ ), соответственно,  $\chi^2=13,5$ ,  $p<0,001$ );
- у всех пациентов группы с РКС носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма

клопидогрела сочеталось с носительством одного или двух полиморфных аллелей СТ или ТТ гена *ABCB1*;

- развитие РКС ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ,  $n=64$ ), а также с комбинацией носительства одного из полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1* ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ,  $n=64$ );
- развитие ретромбоза в виде тромбоза стента ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* с функциональным снижением метаболизма клопидогрела ( $r=0,49$ ,  $p<0,01$ ,  $n=64$ ), а также с комбинацией носительства любого из двух аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4) и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1* ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ,  $n=64$ );
- носительство любого из полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2,\*3,\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, а также комбинация указанных аллелей *CYP2C19* с вариантным аллелем *ABCB1* ассоциировались и увеличением количества смертельных исходов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ,  $n=64$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ,  $n=64$ , соответственно).

Проведение генетического тестирования у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ, может дополнительно предотвратить развитие неблагоприятных осложнений течения заболевания – РКС, что позволит улучшить выживаемость и повысить прогнозные показатели данной категории пациентов. Разработка новых лабораторных методик и снижение финансовой стоимости фармакогенетического тестирования могут способствовать широкому внедрению в клиническую практику.

Исследование выполнено и финансировано в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию выбора реперфузионной тактики и профилактических мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с высоким риском ретромбоза в раннем и отдаленном постинфарктном периоде» (2010–2013 гг., № госрегистрации: 20110084 от 08.02.2011).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## References:

- [1] Shachnovich R.M. *Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST rukovodstvo dlya vrachei* [Acute ST-segment elevation coronary syndrome]. Moskva, GEOTAR-Media, 2010. 376 p. (in Russian).
- [2] Erlikh A.D., Gracianskii N.A. Registr Ostry'h Koronarny'h Sindromov REKORD. Harakteristika Bol'ny'h i Lechenie do Vy'piski iz Stacionara [Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment]. *Cardiologiya*, 2009, vol. 7–8, pp. 4–12 (in Russian).

- [3] Lohzkina N.G., Maksimov V.N., Kuimov A.D., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Problemy prognozirovaniya ischodov ostrogo koronarnogo sindroma [Problems of predicting outcomes of an acute coronary syndrome]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2013, № 4, pp. 154. (in Russian).
- [4] Lyusov V.A., Lebedeva A.Yu., Petrova E.V., Volov N.A., Gordeev I.G., Klykov N.N. Recidiviruyushchie rasstroistva koronarnogo krovoobrascheniya pri ostrom infarkte miokarda [Recurrent disturbances of coronary blood flow in acute myocardial infarction]. *Russ Kardiolog Zhurnal*, 2006, vol. 58, № 2, pp. 88–93. (in Russian).



- [5] Provotorov V.M., Shevchenko I.I. Dolgovremennye trendy i prediktory techeniya i ischoda ostrogo koronarnogo sindroma [Long-term trends and predictors of prognosis in acute coronary syndrome]. *Russ Kardiolog zhurnal*, 2012, vol. 97, № 5, pp. 40–45.
- [6] Antoni M.L., Hoogslag G.E., Boden H., Liem S.S., Boersma E., Fox K., Schalij M.J., Bax J.J., Delgado V. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION Infarct Registry). *Am J Cardiology*, 2012, vol. 109, № 2, pp. 187–194. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.029.
- [7] Jäger B., Farhan S., Kalla K., Glogar H.D., Christ G., Karnik R., Norman G., Prachar H., Schreiber W., Kaff A., Podczek-Schweighofer A., Weidinger F., Stefanelli T., Delle-Karth G., Laggner A.N., Maurer G., Huber K. One-year mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the Vienna STEMI registry. *Wien Clin Wochenschr*, 2015, vol. 127, № 13–14, pp. 535–542.
- [8] Van Werkum J.W., Heestermaans A.A., Zomer A.C., Kelder J.C., Suttorp M.J., Rensing B.J., Koolen J.J., Brueren B.R., Dambrink J.H., Hautvast R.W., Verheugt F.W., ten Berg J.M. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 53, № 16, pp. 1399–1409. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.055.
- [9] Geisler T., Langer H., Wydymus M., Göhring K., Zürn C., Bigalke B., Stellos K., May A.E., Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*, 2006, vol. 27, № 20, pp. 2420–2425.
- [10] Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, № 4, p. 363–375.
- [11] Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T., Walker J.R., Antman E.M., Macias W., Braunwald E., Sabatine M.S. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009, vol. 360, № 4, pp. 354–362.
- [12] Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, № 20, pp. 2569–2619.

Поступила 20.07.2018