
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А., 2013
УДК 616.127-005.8-08

**ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА**

М.В. СОЛОДУН¹, С.Б. АКСЕНТЬЕВ², А.А. НИКИФОРОВ¹

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (1)
ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань (2)

**THE FIRST RESULTS OF EVALUATION GENE CYP2C19
POLYMORPHISM'S PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS
WITH MYOCARDIAL INFARCTION**

M.V. SOLODUN¹, S.B. AKSENTEV², A.A. NIKIFOROV¹

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan (1)
GBU RO «Regional clinical hospital», Ryazan (2)

Основным ферментом биотрансформации клопидогрела в печени является CYP2C19. С полиморфизмом кодирующего данный фермент гена связывают вариабельность терапевтического ответа у пациентов, получающих клопидогрел. Сведения о различной выраженности антиагрегантного действия и прогностической значимости терапии клопидогрелем в зависимости от генотипа у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, являются спорными и требуют дальнейшего изучения. Распространенность носительства мутантных аллелей гена CYP2C19 в рязанской популяции составляет 27,3%, что подчеркивает актуальность проведения исследований в данном направлении для Рязанской области.

Ключевые слова: полиморфизм гена CYP2C19, клопидогрел, фармакогенетика, прогноз при инфаркте миокарда.

The main enzyme of clopidogrel biotransformation in the liver is CYP2C19. It's considered that therapeutic response in patients, receiving clopidogrel, depends on polymorphism of the gene, encoding this enzyme. Information on antiagregant activity and prognostic significance of clopidogrel therapy, depending on the genotype of patients with myocardial infarction, is controversial and requires further study. The prevalence of carriers of mutant alleles of gene CYP2C19 in Ryazan population is 27.3%. This underscores the relevance of the research in this direction for the Ryazan region.

Keywords: gene polymorphism CYP2C19, clopidogrel, pharmacogenetics, prognosis of myocardial infarction.

Введение

В настоящее время двойная антиагрегантная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и препаратов тиаенопиридинового ряда прочно вошла в рутинную практику ведения пациентов, перенесших острые коронарные события. Наиболее широко используемым тиаенопиридиновым представителем является клопидогрел. Будучи пролекарством, клопидогрел проходит сложный фармакокинетический путь в организме до реализации терапевтического эффекта. Около 85% всосавшегося в кишечнике клопидогрела превращается эстеразами в неактивную карбоксильную форму. Меньшая часть (около 15%) подвергается метаболизму в гепатоцитах с образованием вначале промежуточного вещества 2-оксо-клопидогрела, не обладающего антитромбоцитарным действием, с последующим его гидролизом до активного тиолового метаболита. Активный метаболит клопидогрела необратимо блокирует P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, препятствуя АДФ-зависимой активации гликопротеина Пб/Пш и его связыванию с фибриногеном, реализуя, таким образом, антиагрегантный эффект. Процесс био-

трансформации клопидогрела в печени осуществляется посредством ряда ферментативных реакций, основными участниками которых являются ферменты системы цитохрома P450 (CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5). Наибольшая роль отводится энзиму CYP2C19, вклад которого составляет 45% на стадии образования 2-оксо-клопидогрела и 29% при формировании тиолового активного метаболита [6]. Именно с полиморфизмом гена, кодирующего данный фермент, связывают вариабельность терапевтического ответа на клопидогрел. Полиморфизм, ассоциированный с полной функциональной активностью обозначается как CYP2C19*1 (генотип CYP2C19*1 (*1/*1)) или «дикий» тип. Полиморфные варианты CYP2C19*2 и CYP2C19*3 обуславливают снижение или утрату функциональной способности энзима, причем как в гомозиготном ((CYP2C19*2 (*2/*2), CYP2C19*3 (*3/*3)), так и в гетерозиготном ((CYP2C19*2 (*1/*2), CYP2C19*3 (*1/*3)) состоянии.

Зависимость антиагрегантного ответа на клопидогрел от полиморфных вариантов гена CYP2C19 была изучена в 2006 году на здоровых добровольцах. Установлено, что у лиц,

имеющих генотип CYP2C19*2 (*1/*2), отсутствуют значимые изменения активности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела [7]. Аналогичное влияние носительства мутантного гена на агрегацию тромбоцитов и достоверно большую частоту сердечно-сосудистых осложнений и смерти при годичном наблюдении продемонстрировано и у больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий [5]. В мета-анализе девяти исследований с общей численностью 9685 включенных исследуемых показан статистически значимо более высокий риск смерти по кардиальным и сосудистым причинам у пациентов, являющихся «медленными метаболиторами», по сравнению с лицами, не имеющими в генотипе аллелей со сниженной функциональной активностью [12]. В то же время, результаты двух крупных рандомизированных исследований не обнаружили связи различных полиморфных маркеров CYP2C19 с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий [9].

В России исследований, оценивающих вклад полиморфизма гена CYP2C19 в исходы сердечно-сосудистых заболеваний, крайне мало и результаты их различны. Имеются сведения, подтверждающие большинство зарубежных данных, о негативном влиянии носительства аллелей со сниженной функциональной способностью на течение кардиальной патологии [4]. Однако казанские ученые не получили достоверной связи полиморфизма гена CYP2C19 с не-

благоприятным прогнозом у больных с ОКС, принимающих клопидогрел, как при 6-месячном, так и при годичном наблюдении [1, 2].

Таким образом, прогностическое значение полиморфизма гена CYP2C19 на данный момент изучено недостаточно и требует дальнейших научных обоснований.

Цель работы

Изучить распространенность полиморфных вариантов CYP2C19 у жителей рязанского региона, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда.

Материалы и методы

В исследование было включено 55 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 60 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в 6 кардиологическом отделении ГБУ РО «Областного клинического кардиологического диспансера» и отделении неотложной кардиологии с блоком палат интенсивной терапии и реанимации ГБУ РО «Областной клинической больницы». Определение полиморфизмов гена CYP2C19 проводилось методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС" на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. ДНК получена путем выделения из лейкоцитов цельной крови.

Результаты и их обсуждение

Среди 55 обследованных 27,3% пациентов оказались носителями мутантных аллелей в гетерозиготном состоянии (генотипы CYP2C19 (*1/*2), CYP2C19 (*1/*3), CYP2C19

(*2/*3)). Остальные 72,7% по генотипической принадлежности относились к гомозиготам дикого типа -

CYP2C19*1(*1/*1). Распределение генотипического статуса обследованных представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение генотипа CYP2C19 у жителей Рязанской области, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда

Генотип	Распространенность (n=55)	
	n	%
CYP2C19 (*1/*1)	40	72,7
CYP2C19 (*1/*2)	13	23,7
CYP2C19 (*1/*3)	1	1,8
CYP2C19 (*2/*2)	0	0
CYP2C19 (*3/*3)	0	0
CYP2C19 (*2/*3)	1	1,8

Таким образом, около 30% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, являются «медленными метаболизаторами» и находятся под возможной угрозой возникновения новых сердечно-сосудистых катастроф в связи с отсутствием или низкой чувствительностью к клопидогрелу. Этот факт диктует необходимость длительного, не менее 1 года, наблюдения за данными пациентами для оценки исходов их заболевания на фоне приема клопидогрела.

Выводы

1. Частота встречаемости мутантных аллелей гена CYP2C19 (*2 и *3) в рязанской популяции больных, перенесших инфаркт миокарда, составляет 27,3%, что сопоставимо с имеющимися литературными данными об их распространенности в России [4].

2. Вышеизложенные результаты демонстрируют высокую актуальность для региона проведения исследований, направленных на изучение прогностической значимости поли-

морфизма гена CYP2C19 у лиц, получающих клопидогрел, для оптимизации лечения таких пациентов.

Литература

1. Валеева Д.Д. Роль генетических полиморфизмов ABCB1 и 2C19 в исходах больных острым коронарным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Д. Валеева. – Казань, 2013. – 24 с.
2. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел / А.С. Галявич [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 20-25.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов / Д.А. Сычев. – М., 2011. – 89 с.
4. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца / А.Л. Комаров [и др.] // Кардиология. – 2011. – №2. – С. 8-18.

5. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy / A. Shuldiner [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 849-857.

6. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel / J. Brandt [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 2429-2436.

7. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects / J. Hulot [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 2244-2247.

8. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study / J. Collet [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 309-317.

9. For the PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single

nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial / L. Wallentin [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1320-1328.

10. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 363-375.

11. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans / M. Man [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 50. – P. 929-940.

12. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J. Mega [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1821-1830.

Сведения об авторах

Солодун Мария Валерьевна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: mariyasolodun@mail.ru.

Аксентьев Сергей Брониславович – зав. отделением неотложной кардиологии Рязанской областной клинической больницы.

Никифоров Александр Алексеевич – к.м.н., доц., зав. ЦНИЛС ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.