

Palshina A.M., Savvina L.E., Barashkova M.E., Karpov V.V.

**FREQUENCY IN POPULATION AND
COMPARISON OF PREVALENCE OF
DIFFERENT POLYMORPHIC MARKERS
OF CYP2C19 GENE AMONG THE
PATIENTS WITH CORONARY HEART
DISEASE RECEIVING CLOPIDOGREL
LIVING IN REPUBLIC OF SAKHA
(YAKUTIA)**

Palshina A. M., Russia, Associate Professor, Hospital Treatment, Professional Diseases and Clinical Pharmacology Department; Medical institute of the Ammosov North-Eastern Federal University.

Savvina L. E., Russia, Sixth-year student, General medicine; Medical institute of the Ammosov North-Eastern Federal University in Yakutsk.

Barashkova M. E., Russia, First-year Resident doctor, Cardiology; Medical institute of the Ammosov North-Eastern Federal University in Yakutsk.

Karpov V. V., Russia, Fifth-year student, General medicine; Medical institute of the Ammosov North-Eastern Federal University in Yakutsk.

Abstract

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 coronary heart disease, is controversial and requires further study. The frequency and development rate of cardiovascular system diseases vary in different regions of the country. This

underscores the relevance of the research in this direction for the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: Pharmacogenetics, clopidogrel, gene polymorphism CYP2C19

Введение:

Значение фармакогенетического тестирования с каждым годом занимает все более значимые позиции в современной персонализированной медицине [1-3]. Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации – цитохрома P450 является одним из широко распространенных причин индивидуальной изменчивости в ответ на лекарственную терапию [4]. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на терапию клопидогрелем было доказано в нескольких исследованиях [4, 6-11]. Важной задачей в ведении кардиологических больных на раннем стационарном реабилитационном этапе является изучение влияния цитохрома P4502C19 (CYP2C19) на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с ИБС, в частности, с ОИМ (ОКС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Стоит отметить, что результаты анализов крупных исследований в нашей стране показали, что заболевания сердечно-сосудистой системы имеют неодинаковую частоту и темп развития у лиц, проживающих в разных климатогеографических регионах страны [5]. Таким образом, изучение характеристики полиморфных маркеров гена CYP2C19 у жителей в Республике Саха (Якутия) является актуальным.

Цель работы:

Изучение клинико-фармакогенетической характеристики кардиологических пациентов с ИБС на раннем стационарном реабилитационном этапе у жителей РС(Я).

Материалы и методы исследования:

Был произведен анализ историй болезни и результатов фармакогенетического тестирования 108 пациентов (90 мужчин и 18 женщин, средний возраст 56 ± 25 лет) с ИБС, получавших терапию клопидогрелем и находившихся на стационарном лечении в отделении долечивания и реабилитации больных стационара №1 ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №3» за 2014-2016 гг. [12].

Результаты исследования:

Анализ структуры заболеваний выявил из 108 историй болезни - 79,6% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), 9,2% больных со стенокардией напряжения, 2,7% с нестабильной стенокардией, 4,6% с фибрилляцией предсердий, по 0,9% с прогрессирующей стенокардией, приобретенным пороком сердца, врожденным пороком сердца, хронической ревматической болезнью сердца. Изучение уровня атеротромботического поражения коронарных артерий выявило, что

первичный ИМ наблюдается у 71,3% больных, из них Q-позитивный ИМ встречается у 44,4%, Q-негативный ИМ у 26,9%. Повторный ИМ выявлен у 8,3% больных, из них Q-позитивный ИМ у 4,6%, Q-негативный ИМ у 3,7%. По локализации из 86 пациентов с ИМ превалирует переднераспространенный ИМ - у 44,1%, ИМ передней стенки – у 21,3%, переднеперегородочный - у 8,1%, нижний ИМ – у 17,4%, задний нижний ИМ – у 5,8%, высокий боковой, нижебоковой, переднебоковой – по 1,1% больных. Осложнения ИМ в виде угрожающих аритмий – у 16%. Результаты селективной коронарной ангиографии (СКАГ), проведенной 95 пациентам (88%), свидетельствуют о преимущественном проксимальном поражении передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии на уровне проксимальной и средней трети, что наблюдается как при первичных, так и при повторных ИМ. По результатам СКАГ 75 (69,4%) пациентам проводилось стентирование коронарных артерий.

При генотипировании среди пациентов: 84 человека имели генотип CYP2C19*1/*1 (77,7%), 11 – генотип CYP2C19*1/*2 (10,1%), 7 – генотипы CYP2C19*2 *1/1 G/G и CYP2C19*3 *1/*1 G/G (6,5%), 2-генотипы CYP2C9*2 *1/*1 C/C и CYP2C9*3 *1/*1 A/A (1,8%), 1 – генотип CYP2C9 *1/*3 (0,9%), 1- генотипы CYP2C19*2 *1/*2 G/A и CYP2C19*3 *1/*2 G/G (0,9%), 1- генотипы CYP2C19*2 *1/*3 G/G и CYP2C19*3 *1/*3 G/A (0,9%), 1 – генотипы CYP2C19*2 *2/*3 G/A и CYP2C19*3 *2/*3 G/A (0,9%). Аллель CYP2C19*17 и CYP2C19*17/*17 не выявлены. Носительство аллельного варианта *1 указывает на нормальный метаболизм клопидогрела, а *2 и *3 – на устойчивость к препарату, проявляющейся осложнениями в виде тромбоза стента и повторным ИМ [1-4]. Таким образом, 22,3% пациентов являются «медленными метаболизаторами» и находятся под возможной угрозой возникновения новых сердечно-сосудистых катастроф в связи с отсутствием или низкой чувствительностью к клопидогрелу. Для них рекомендовано длительное наблюдение для оценки исходов заболеваний на фоне приема клопидогрела [1].

Выводы:

Самой частой формой и локализацией ИМ у пациентов – переднераспространенная (71,3%) с атеротромботическим поражением ПМЖВ (44,1%).

Проведенное фармакогенетическое исследование выявило 22,3% пациентов с аллельными вариантами, указывающих на высокую вероятность наличия у них резистентности к клопидогрелу.

Полученные в работе данные по частоте носительства полиморфных маркеров среди пациентов с ИБС, принимающих клопидогрел, могут быть полезны для разработки рекомендаций по персонализированной антиагрегантной терапии и стратификации риска

тромбозов и кровотечений на основе фармакогенетического тестирования [4]. Также, результаты работы демонстрируют высокую актуальность для РС(Я) проведения дальнейших исследований, направленных на изучение прогностической значимости полиморфизма гена CYP2C19 пациентам, принимающих клопидогрел, для оптимизации их лечения.

References:

- [1] Solodun M.V., Aksentev S.B., Nikiforov A.A. The first results of evaluation gene CYP2C19 polymorphism's prognostic significance in patients with myocardial infarction. The journal «Eruditio Juvenium», 2013. № 3. P. 43-47.
- [2] Mirzaev K. B., Kazakov R. E., Smirnov V. V. Influence of the CYP3A4 isoenzyme metabolic activity and CYP2C19 gene polymorphisms on clopidogrel antiplatelet effect in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. The journal «Rational pharmacotherapy in cardiology», 2015. № 4 /11. P. 344-354.
- [3] Mirzaev K. B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokofiev A.B. The significance of pharmacogenetic CYP2C19 testing for personalization of the antiplatelet therapy in cardiology practice. The journal «Rational pharmacotherapy in cardiology», 2013, № 4 /9. P. 404-408.
- [4] Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkischenko V.N., Grachev A.V., Knyazev G.P., Kazakov R.E., Korasev A.V. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population. The journal «Biomedicine» 2013, №1/1. P. 117-122.
- [5] Bezdyrev E. D., Barbarash O. L. Ecology and cardiovascular diseases. The journal «Human ecology», 2014, №5. P. 53-59.
- [6] Goldstein, J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br. J. Clin. Pharmacol. 2001. 52: 349-355 .
- [7] Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T., et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009 Jan 22;360(4):354-62. Epub. 2008. Dec 22.
- [8] Sibbing D., Koch W., Gebhard D., et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. Circulation. 2010. 121:512-518.
- [9] 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. 51:1925-1934.
- [10] Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Gurbel P.A., et al. Influence of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet effects of clopidogrel and long-term recurrent ischemic event occurrence. *JAMA*, 302 (2009), P. 849-858.
- [11] Sibbing D., Stegheer J., Latz W., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention *Eur Heart J*, 30 (2009), P. 916-922.
- [12] Savvina L.E., Barashkova M.E., Palshina A.M. Clinical and pharmacogenetic characteristics of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Reports collection «XXI century: fundamental science and technology IX» Vol.2. 2016. P. 50-52.