ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА ВЫБОРА ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА ПО CYP2C19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И. А. Урванцева, К. Ю. Батуева, Д. Р. Журавлёва

Целью работы было изучение особенностей лечения пациента, который перенес острый инфаркт миокарда, осложнившийся тромбозом стента после стентирования коронарных сосудов. Генетически детерминированная высокая реактивность тромбоцитов, измеренная в присутствии аденозиндифосфата, является мощным предиктором тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель после стентирования коронарных сосудов. В результате генотипирования у пациента К. был выявлен генотип CYP2C19*1/*2, клопидогрель был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином. Через год после повторного стентирования приступы стенокардии не рецидивируют, при контрольной коронарографии стентированные коронарные сосуды проходимы.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, клопидогрель, полиморфизм CYP2C19.

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на сегодняшний день – один из широко применяемых методов лечения больных с острым коронарным синдромом. В Российской Федерации в 2012 г. число ЧКВ выросло по сравнению с 2011 г. на 13 049 процедур или 20,9 %, и составило 75 378 процедур. Средний по России показатель частоты выполнения ЧКВ в расчете на 1 млн населения в 2012 г. составил 531 [1].

Важно отметить, что несмотря на очевидные успехи применения ЧКВ, данный метод имеет определенные осложнения. Так, среди больных, подвергнутых коронарному стентированию, частота такого жизненно опасного осложнения, как острый или подострый тромбоз стента, по данным международной литературы достигает 1–3 % [2]. При этом частота повторных вмешательств на стентированном коронарном сосуде может достигать 17 % (особенно при имплантации стента без лекарственного покрытия) [3].

С целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых катастроф пациенту после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных сосудов необходимо использование антитромбоцитарных препаратов. Одним из основных препаратов для антитромбоцитарной терапии в кардиологии является клопидогрель, использование которого позволяет

снизить частоту тромботических осложнений. Так, клопидогрель применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая тех, которым было проведено стентирование коронарной артерии (СКС) при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [4].

В последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с появлением новых ингибиторов рецептора к АДФ P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor), характеризующихся более быстрым началом действия, более выраженным ингибированием тромбоцитов и, возможно, лучшим профилем эффективности по сравнению с клопидогрелем, используемым в стандартной дозировке, но клопидогрель остается препаратом первой линии в силу значительных различий в доступности инновационных ингибиторов P2Y₁₂ в странах Европы. Антитромбоцитарная терапия для оптимизации результатов СКС должна обеспечивать баланс между минимизированным риском тромбоза стентов и риском кровотечения [5].

В настоящее время стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации присущ генетический полиморфизм, характеризующийся наличием изоформ ферментов с высокой и низкой активностью. Соответственно, имеются генетические

PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED ON CYP2C19 GENETIC PROFILING (A CLINICAL CASE)

I. A. Urvantseva, K. Yu. Batuyeva, D. R. Zhuravlyova

The study considers acute myocardial infarction therapy complicated with stent thrombosis after stent angioplasty. Inherent platelet reactivity assessed with adenosinediphosphate is a good predictor of stent thrombosis in patients receiving clopidogrel after stent angioplasty. Genetic profiling has identified CYP2C19*1/*2 genotype in patient K; clopidogrel has been replaced with ticagrelor and aspirin. A year after recurrent stent angioplasty there are no angina attacks; follow-up coronarography shows that the stents in the coronary vessels are open.

Keywords: antiplatelet therapy; clopidogrel; CYP2C19 polymorphism.

особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного пациента.

В зависимости от состояния этого гена выделяют три группы лиц: гомозиготы (без мутаций), гетерозиготы (мутация в 1-й аллели), лица с мутантным генотипом (мутации в двух аллелях). На основании генотипа *CYP2C19*, можно выделить три основных фенотипа метаболизатора *CYP2C19*: *1/*1 – «быстрый» с нормальной функциональной активностью фермента, *1/*2 – «замедленный» со сниженной функциональной активностью фермента, *2/*2 – «медленный» – значительно сниженной функциональной активностью фермента или ее отсутствием. Так называемый «дикий тип» гена *CYP2C19* (*1-я аллель) характеризуется нормальной ферментативной активностью *CYP2C19*. Наиболее распространенным аллельным вариантом *CYP2C19* с утратой функции является аллель *2.

Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболизаторам в российской популяции, составляет 11,4 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами. Однако у российских пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) генотипы *CYP2C19*, связанные с медленным метаболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3 %.

Одной из причин неэффективности антитромбоцитарной терапии, манифестирующей тромбозом стента после КС, является изменение активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогрела, в частности, Р-гликопротеина (кодируемого геном *ABCB1*) и белков системы цитохрома P450, особенно, *CYP2C19* [5]. Изменение функциональных свойств белков может быть обусловлено наличием полиморфных вариантов кодирующих их генов. Так, полиморфные варианты *2 и *3 *CYP2C19* ассоциированы со снижением активности фермента и повышением риска тромбозов, что в свою очередь приводит к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53 % [6]. Показано, что пациенты – носители хотя бы одного аллеля *CYP2C19**2 имеют более высокую реактивность тромбоцитов после приема клопидогрела, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после КС и повышением вероятности тромбоза [7–8].

Цель работы – на основе клинического случая изучить особенности лечения пациента – носителя генотипа *CYP2C19**1/*2, который перенес острый инфаркт миокарда, баллонную ангиопластику с имплантацией и развитием подострого тромбоза стента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ ведения случая у пациента с острым коронарным синдромом, которому выполнено стентирование коронарной артерии. В Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (г. Сургут) пациенту выполнена комплексная лабораторная и инструментальная диагностика. С целью определения дальнейшей тактики лечения проведено фармакогенетическое тестирование по определению аллелей ген *CYP2C19*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больной К., 49 лет, поступил в ОКД «ЦД и ССХ» в экстренном порядке с жалобами на давящие боли за грудиной, возникшие после подъема по лестнице на 3-й этаж, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Из анамнеза: вышеописанные боли появились

впервые, с нарастанием интенсивности болевого синдрома в течение 3 часов, в дальнейшем без эффекта от приема нитроглицерина. Ранее отмечает эпизоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт. ст., но за медицинской помощью не обращался и медикаментозного лечения по поводу артериальной гипертензии не получал. Из факторов кардиоваскулярного риска: курение (длительно, по 1-й пачке в день); отягощенный наследственный анамнез по ИБС. На момент поступления в стационар бригадой скорой медицинской помощи оказано лечение: аспирин 250 мг и плагрил 300 мг внутрь, морфин 1,0 и гепарин 5 000 ед. внутривенно. В приемном отделении пациенту была выполнена комплексная лабораторная и инструментальная диагностика. По данным ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 85 ударов в минуту, элевация сегмента ST до 3 мм в отведениях I, aVL, V3-V6, что соответствует острому инфаркту миокарда передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенок.

По лабораторным методам исследования: тропониновый тест – положительный (Тропонин I – 145 нг/л). Предварительно оценивали эффективность клопидогрела с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов со стандартными индукторами – АДФ в концентрации 10 мкмоль (результат 6 ОМ).

По совокупности лабораторных и инструментальных методов исследования пациенту был выставлен клинический диагноз: «ИБС. Инфаркт миокарда передне-перегородочной, верхушечной, боковой стенок левого желудочка, острая стадия. Острая сердечная недостаточность I (Killip)». В экстренном порядке выполнено коронароангиографическое исследование, по результатам обнаружена острая тромбозация проксимальной части передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА). Выполнена баллонная ангиопластика (ТБКА) ПМЖВ с имплантацией стента. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Пациент на 2-е сутки переведен из реанимационного в кардиологическое отделение, где была продолжена в рамках базисного лечения в соответствии с отечественными и международными рекомендациями стандартная антиагрегантная терапия (клексан 0,4 мл п/к 2 раза в сутки, ко-плавикс 100/75 мг 1 раз в сутки, брито-мар 10 мг, спиронолактон 50 мг, беталок зок 50 мг, престариум 2,5 мг, липримар 20 мг внутрь), включающая клопидогрел и аспирин. В течение следующих 2 дней после ТБКА у пациента вновь возникла давящая боль за грудиной, ощущение нехватки воздуха, купирующиеся нитратами. При повторной ЭКГ – подъем сегмента ST в отведениях с V3-V6, нарастание болевого синдрома, не купирующегося наркотическими анальгетиками. Выполнена повторная коронарография: ранее установленный стент был с признаками подострого тромбоза.

Для дальнейшего выбора терапевтической стратегии пациенту проведено фармакогенетическое тестирование по определению аллелей гена *CYP2C19*. Также за период госпитализации пациенту проведена серия исследований оценки эффективности клопидогрела с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов со стандартными индукторами – АДФ в концентрации 10 мкмоль (при поступлении – результат 6 ОМ, далее в динамике с тенденцией к снижению до 3 ОМ). Через 52 часа после ТБКА со стентированием коронарной артерии на фоне приема двойной антиагрегантной терапии агрегация тромбоцитов составила 8 ОМ (табл. 1).

Исследование агрегации тромбоцитов

Наименование	Ед. изм.	Норма	Дата и время тестирования							
			28.03. 2015 06:30	28.03. 2015 19:55	31.03. 2015 09:31	31.03. 2015 17:51	01.04. 2015 06:35	02.04. 2015 10:06	02.04. 2015 18:14	02.04. 2015 23:34
В цельной крови с АДФ 10 мкмоль	ОМ	6.0–24.0	6.0 (!)	3.0 (!)	8.0	0.0 (!)	0.0 (!)	6.0 (!)	0.0 (!)	0.0 (!)

По заключению фармакогенетического тестирования пациент К. оказался носителем генотипа *CYP2C19*1/*2*. По-видимому, нарушение образования активного метаболита клопидогрела при его стандартном дозировании и явилось причиной неэффективности антиагрегантной терапии, т. е. клинической резистентности к клопидогрелу. Клопидогрел был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином.

Тромбозы стентов встречаются с частотой 0,46–0,61 % в зависимости от типа стента, а по некоторым данным до 3,6 %. Частота повторных вмешательств на стентированном коронарном сосуде может достигать 16,9 % (при имплантации стента без лекарственного покрытия) [9]. Пациенты после стентирования коронарных сосудов должны как минимум в течение 1 года получать клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для профилактики тромбоза стентов и повторных коронарных событий, что доказано в мультицентровых рандомизированных исследованиях CURE, CHARISMA.

Неэффективность клопидогрела принято обозначать термином резистентность к клопидогрелу. При этом различают клиническую и лабораторную резистентность к этому препарату. Клиническая резистентность к клопидогрелу – это состояние, когда у пациента происходит сердечно-сосудистое событие на фоне применения данного препарата. Лабораторная резистентность к клопидогрелу характеризуется состоянием, когда реактивность тромбоцитов недостаточно заблокирована, несмотря на использование данного препарата. Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу является очень высокой – до 21–25 % по разным данным. Около 20–40 % пациентов практически не отвечают на лечение или вообще невосприимчивы к препарату [10]. Генетическим фактором резистентности к клопидогрелу является полиморфизм ген *CYP2C19*. Показано, что носители низко функционального аллеля *CYP2C19* (гетерозиготы – пациенты с генотипом *CYP2C19*1/*2* и гомозиготы – пациенты с генотипом *CYP2C19*2/*2*) образуют меньшее количество активного метаболита клопидогрела, что приводит к более слабому антиагрегантному эффекту клопидогрела, и имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как тромбоз стентов и острые коронарные синдромы [11].

Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитаторам (генотипы *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2*), в российской популяции составляет 11,4 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [5]. Однако у российских пациентов с ИБС генотипы *CYP2C19*, связанные с медленным ме-

таболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3 % [5]. Аллель *CYP2C19*3*, носительство которого также ассоциировано с угнетением образования активного метаболита клопидогрела, в российской популяции встречается менее чем в 1 % случаев [9].

В данном клиническом случае стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации клопидогрела присущ генетический полиморфизм, характеризующийся наличием изоформ ферментов с высокой и низкой активностью. Соответственно, имеются генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного пациента. Установление этих фармакогенетических особенностей позволило нам индивидуально подойти к выбору как самого лекарственного препарата, так и его дозы у данного пациента, обеспечивая тем самым максимально эффективное и безопасное лечение [12].

В результате генотипирования у пациента К. был выявлен генотип *CYP2C19*1/*2*, клопидогрел был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином. Через год после повторного стентирования приступы стенокардии не рецидивируют, при контрольной коронарографии стентированные коронарные сосуды проходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациента с острой тромбоокклюзией проксимальной части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, после проведенной баллонной ангиопластики, имплантации стента и развитием подострого тромбоза стента возникновение осложнения обусловлено не только тяжестью основного заболевания (атеротромбоз), но и недостаточным блокированием реактивности тромбоцитов медикаментозными средствами.

После выявления генотипа *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2* пациенту произведен корректный подбор терапии: отменен клопидогрел, который оказался неэффективным в данном случае и назначен тикагрелор (Брилинта), на антиагрегантное действие которого не влияет полиморфизм гена *CYP2C19*.

Таким образом, генотипирование пациентов по *CYP2C19* до назначения стандартной антиагрегантной терапии определяет персонализированную тактику выбора препаратов и позволяет снизить риск тромбоза стентов, особенно у пациентов с высоким риском по данному осложнению.

Выявление генотипа *CYP2C19* и анализ индивидуальных особенностей пациента помогут врачу определиться с тактикой лечения и не допустить рецидива осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Алесян Б. Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 3.
2. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J.* 2010. Vol. 31. № 20. P. 2501–2555.
3. Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial // *JAMA.* 2004. № 292. P. 45–54.
4. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности // *Клиницист.* 2001. № 2. С. 72–79.
5. Кнауэр Н. Ю., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н., Коледа И. В., Гуськова Е. В. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем // *Кардиология.* 2013. № 8. С. 72–75.
6. Mega J. L., Simon T., Collet J. P., Anderson J. L., Antman E. M., Bliden K. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // *JAMA.* 2010. № 304 (16) P. 1821–1830.
7. Harmsze A. M., van Werkum J. W., ten Berg J. M., Zwart B., Bouman H. J., Breet N. J. et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case—control study // *Eur Heart J.* 2010. № 31 (24). P. 3046.
8. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // *Eur Heart J.* 2009. № 30 (8). P. 916–22.
9. Грацианский Н. А. Некоторые методы оценки функции тромбоцитов при лечении клопидогрелем и связь их результатов с ишемическими событиями и кровотечениями. URL: <http://athero.ru/Genes.pdf> (дата обращения: 23.11.2013).
10. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2008. № 2. С. 23–29.
11. Сычев Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // *Качественная клиническая практика.* 2011. № 1. С. 4–10.
12. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *JACC.* 2011. Vol. 58. № 24. P. e44–122.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Urvantseva, Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University.

Batuyeva Kristina Yuryevna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, doctorate student, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tatyanakomyagina@mail.ru.

Zhuravlyova Diana Revanovna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; e-mail: dianna-cool@bk.ru.

ABOUT AUTHORS

Urvantseva, Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University.

Batuyeva Kristina Yuryevna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, doctorate student, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tatyanakomyagina@mail.ru.

Zhuravlyova Diana Revanovna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; e-mail: dianna-cool@bk.ru.