

# Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности

Ералиева Б. А.<sup>1</sup>, Жайпанов М. Т.<sup>2</sup>, Накипбекова К. Н.<sup>2</sup>, Туймебай А. С.<sup>1</sup>, Косуакова Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — КазМУНО, Казахстан

<sup>2</sup> — Областная многопрофильная больница, отделение кардиохирургии

**Ключевые слова:** персонализация фармакотерапии; антиагрегантная терапия; фармакогенетическое тестирование; казахи; острый коронарный синдром; CYP2C19; генотипирование; фенотипирование

**Для цитирования:**

Ералиева Б.А., Жайпанов М.Т., Накипбекова К.Н., Туймебай А.С., Косуакова Б. Подходы к персонализации фармакотерапии антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):6-7. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-6-7

**Введение.** С целью рациональной фармакотерапии и профилактики антитромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в современное время во всём мире применяется двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ). ДАТ включает в себя ацетилсалициловую кислоту и один АДФ-блокаторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). В настоящее время на фармацевтическом рынке есть блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов — представители нового поколения — прасугрел и тикагрелор, которые позволяют улучшить прогноз после ОКС [1]. Однако в связи с высокой стоимостью новых препаратов их применение в практике ограничивается, что способствует наиболее частому применению в мире клопидогрела.

**Цель.** Обосновать выбор антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования у пациентов казахской национальности после реваскуляризации коронарных артерий и чрескожного вмешательства.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 101 пациента казахской национальности с ОКС, получающих клопидогрел, по системе VerifyNow (Accumetrics, США) для определения агрегации тромбоцитов и генотипирования, из них 71 мужчина (70,3 %) и 30 женщин (29,7 %), средний возраст которых составил 64 года (от 34 до 83 лет), проживающих в южном регионе Казахстана, а также 48 пациентов, принимающих тикагрелор, после проведения реваскуляризации коронарных артерий

и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), из них 34 мужчин (70,8 %) и 14 женщин (29,1 %), средний возраст составил 60 лет (от 43 до 78 лет). Все пациенты были проинформированы о целях и методах исследования, дали свое добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор биоматериала.

Для определения остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ОКС, получающих ДАТ, отбирали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки, которые заправлены в стандартные картриджи, согласно инструкции системы VerifyNow. Метод VerifyNow, основан на определении оптической агрегометрии, который выполняется в течение 2—5 мин после забора крови [2].

Согласно инструкции системы VerifyNow, можно определить эффект от приёма клопидогрела: отсутствует или снижен, если полученный результат превышает 208 PRU (единицы реактивности тромбоцитов); риск кровотечения может быть высоким при PRU меньше 95 [3].

**Генотипирование.** Для генотипирования у пациентов с ОКС, получающих ДАТ, отбирали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, забор крови осуществляли на базе кардиологического центра и областной многопрофильной больницы. Образцы в замороженном состоянии доставлены в НИИ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, где проводили выделение ДНК из лейкоцитов крови с использованием набора Научно-производственной фирмы «Синтол».

Носительство следующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (G636A), CYP2C19\*17 (C806T) изучали методом Real-Time PCR на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) с применением соответствующих коммерческих наборов («Синтол», Москва). Программа включала предварительную денатурацию при 95 °С в течение 3 минут, затем 40 циклов: денатурация при 95 °С в течение 15 секунд, отжиг при 63 °С в течение 40 минут [4].

**Критерии включения:** пациенты с ИБС, получающие ДАТ и в возрасте старше 18 лет, а также принадлежность казахской этнической группе.

**Критерии исключения:** пациенты с ИБС, не получающие ДАТ, в возрасте младше 18 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казахского Медицинского Университета непрерывного образования.

**Результаты.** По результатам данного исследования из 101 исследуемого 34 (33,6 %) пациента имели высокую остаточную реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приёма клопидогрела, что указывает на отсутствие или снижение эффекта. У 15 (14,8 %) исследуемых выявилась низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ), они имели повышенный риск кровотечения. У 52 (51,4 %) пациентов отмечался положительный антиагрегантный эффект. Также проведено изучение распространённости генотипов по полиморфизмам гена CYP2C19 в популяции казахской национальности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих клопидогрел. По CYP2C19 показано, что из 101 исследуемого пациента 49 (48,5 %) человек являются носителями CYP2C19\*1/\*1 генотипа (экстенсивные метаболизаторы), в 25 (24,7 %) случаях — носите-

лями CYP2C19\*1/\*17, CYP2C19\*17/\*17 (быстрые метаболизаторы). 21 (20,7 %) пациент оказались носителями гетерозиготных генотипов CYP2C19\*1/\*2 или CYP2C19\*1/\*3 или при совместном носительстве одной аллели CYP2C19\*17 и одной аллели CYP2C19\*2 (промежуточные метаболизаторы). В подгруппу слабых метаболизаторов вошли 6 (5,9 %) человек с генотипами CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*3/\*3 и CYP2C19\*2/\*3. Пациенты принимающие тикагрелор не имели ВОРТ. Однако 40 (84 %) пациентов имели НОРТ и 8 (16 %) пациентов достигли положительного антиагрегантного эффекта.

**Заключение.** Перспективным направлением решения данной проблемы является разработка комплексных алгоритмов с объединением результатов генотипирования, фенотипирования, индивидуальных особенностей пациента, что позволяет сделать шаг к более полной адаптации и персонализации антиагрегантной терапии по сравнению с традиционной практикой изолированной оценки факторов нарушения фармакологического ответа на клопидогрел. В настоящее время резистентность к терапии клопидогрелом представляет собой серьёзную проблему. В развитии резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место.

Таким образом, по данным оптической трансмиссионной агрегометрии и на основании результатов генотипирования, 49 (48,5 %) пациентам, пролеченным клопидогрелом, необходима будет коррекция или замена антиагрегантной терапии, а пациентам, получающим тикагрелор, достаточно будет скорректировать дозировку и кратность применения.

## Литература / References

1. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics — based therapeutic recommendations — ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(8):639- 47.

2. Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., и др. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты // *Креативная кардиология.* 2013;(2): 15-27. [Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Creative Cardiology.* 2013;(2):15-27. (In Russ).]

3. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with

high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(3):193-199.

4. Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты // *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(3):79-84. [Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EYu, Mirzaev KB. Polymorphism of CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in the activity of clopidogrel in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic aspects. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019;28(3):79-84. (In Russ).]