

# Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

Федина Л. В.<sup>1</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>1</sup>, Сычёв Д. А.<sup>1</sup>, Батурина О. А.<sup>2</sup>, Рыткин Э.<sup>1</sup>, Иващенко Д. В.<sup>1</sup>, Андреев Д. А.<sup>2</sup>, Рыжикова К. А.<sup>1</sup>, Гришина Е. А.<sup>1</sup>, Бочков П. О.<sup>1</sup>, Шевченко Р. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; клопидогрел; острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; CYP2C19; фармакогенетическое тестирование; чрескожное коронарное вмешательство

## Для цитирования:

Федина Л.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Батурина О.А., Рыткин Э., Иващенко Д.В., Андреев Д.А., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В. Влияние носительства клинически значимых аллельных вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):19-20. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-19-20

**Введение.** Двойная антитромбоцитарная терапия ингибитором P2Y12-рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) и ацетилсалициловой кислотой снижает частоту развития основных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов с острым коронарным синдром, особенно у тех, кто перенёс чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1]. Недавние исследования показывают, что фармакодинамический ответ на клопидогрел варьирует, при этом 20—40 % пациентов классифицируются как не отвечающие или резистентные к клопидогрелу из-за недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. У категории пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС), одновременно требуется назначение и антиагрегантной, и антикоагулянтной терапии. Важно оценивать риск кровотечений, поэтому клопидогрел — препарат выбора из P2Y12 блокаторов при назначении антитромботической терапии, так как терапия тикагрелором и прасугрелом ассоциирована с большей частотой геморрагических осложнений и является более дорогостоящей [2]. Генотип-ориентированный подход позволяет преодолеть высокую остаточную реактивность тром-

боцитов и приводит к снижению частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а также может применяться для деэскалации антиагрегантной терапии [3]. Однако многие генотип-ориентированные исследования сосредоточены на полиморфизмах гена CYP2C19, влияние которого оценивается в 12 % [4]. В связи с этим, существует большая потребность в исследовании других маркеров резистентности к клопидогрелу.

**Цель.** Целью данной работы являлась оценка влияния носительства полиморфизмов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTV3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и ФП.

**Материалы и методы.** В открытое многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии было включено 103 пациента, перенёсших ОКС с ЧКВ или без него и сопутствующей неклапанной фибрилляцией предсердий. В исследовании оценивалась частота развития различных первичных клинических исходов (частота сильных кровотечений, госпитальной смертности, сердечно-сосудистой смертности, инсультов и тран-

зиторных ишемических атак, смертности на фоне почечной недостаточности) и вторичные исходы (резистентность к терапии — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, чрезмерное подавление активности тромбоцитов). Исследование остаточной реактивности тромбоцитов проводилось с использованием системы VerifyNow («Accumetrics», США). Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали данные по фармакокинетике и фармакодинамике из инструкции по применению препарата и базу данных PharmGKB. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, материалом для выделения ДНК служила венозная кровь пациентов, отобранная на 5–7 день после начала терапии клопидогрелом. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

**Результаты.** Ни один из изучаемых генетических маркеров CES1(rs2244613), PON1(rs662), ABCG2(rs2231142), CYP4F2 (Val433Met), CYP3A4

(rs2242480), IGTV3(rs5918), P2Y12(rs2046934), P2Y12R(rs3732759), PEAR1(rs41273215), PEAR1(rs57731889), V4GALT2(rs106178) не оказывал статистически значимого влияния на антиагрегантный ответ на клопидогрел у пациентов с ОКС и ФП. Однако полиморфизмы CYP4F2 C(Val433Met)T, PEAR1 rs41273215 C>T были статистически значимо ассоциированы с большей частотой значимых кровотечений на фоне антитромботической терапии ( $p=0,008$ ;  $p=0,035$ ). Полиморфный вариант СТ+ТТ V4GALT2 rs1061781 статистически значимо ассоциировался с увеличением частоты инсультов и ТИА ( $p=0,041$ ).

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли изучаемых генетических полиморфизмов, так как все крупные исследования в настоящее время сосредоточены на генотип-ориентированной антиагрегантной терапии на основе фармакогенетического тестирования гена CYP2C19, влияние которого на агрегацию тромбоцитов составляет только 12–20 %.

---

### Литература / References

1. Simon T, Steg PG, Becquemont L et al. Effect of Paraoxonase? 1 Polymorphism on Clinical Outcomes in Patients Treated With Clopidogrel After an Acute Myocardial Infarction. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(4):561-567. DOI: 10.1038/clpt.2011.193.
2. Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S et al. Trends in platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor inhibitor use and adherence among antiplatelet-naïve patients after percutaneous coronary intervention, 2008–2016. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):943-950. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0783.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Liu J, Qin L, Xi S et al. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: A meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI. *Thromb Res*. 2019;179:87-94. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.05.004.