

Геморрагические церебральные осложнения на фоне терапии клопидогрелом у больных ишемическим инсультом при полиморфном носительстве CYP2C19*17: клинический случай

Сычёв Д. А.¹, Китаева Е. Ю.², Шпрах В. В.², Мирзаев К. Б.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Аннотация. Цель исследования. Продемонстрировать на клиническом примере важность проведения у больных ишемическим инсультом, получающих клопидогрел, фармакогенетического тестирования с целью выявления полиморфного носительства CYP2C19*17 (C806T, rs12248560). Материалы и методы. Проводили клинко-лабораторное обследование 121 больного ишемическим инсультом, определяли полиморфизм CYP2C19*17 (C806T, rs12248560), ассоциированный с повышением эффективности клопидогрела, низкой остаточной реактивностью тромбоцитов и повышенным риском кровотечений. Носительство полиморфных маркеров определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты и заключение. У двух пациентов (1,7 %) — носителей полиморфных маркеров CYP2C19*17 — выявлены геморрагические цереброваскулярные осложнения на фоне применения клопидогрела. Желудочно-кишечные кровотечения, как и другие осложнения антиагрегантной терапии, в данном исследовании зарегистрированы не были.

Ключевые слова: ишемический инсульт; фармакогенетика; генотип; CYP2C19*17; полиморфизм; клопидогрел

Для цитирования:

Сычёв Д. А., Китаева Е. Ю., Шпрах В. В., Мирзаев К. Б. Геморрагические церебральные осложнения на фоне терапии клопидогрелом у больных ишемическим инсультом при полиморфном носительстве CYP2C19*17: клинический случай. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):74–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-74-77>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 18 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Hemorrhagic cerebral complications on the background of therapy with clopidogrel in patients with ischemic stroke with CYP2C19*17 polymorphous carriage: a clinical case

Sychev DA¹, Kitaeva EYu², Shprakh VV², Mirzaev KB¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russia

Abstract. Objective. To demonstrate on a clinical example the importance of conducting pharmacogenetic testing in patients with ischemic stroke receiving clopidogrel in order to identify the polymorphic carriage of CYP2C19*17 (C806T, rs12248560). **Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of 121 patients with ischemic stroke was carried out, the CYP2C19*17 polymorphism (C806T, rs12248560) associated with an increase in the effectiveness of clopidogrel, low residual platelet reactivity, and an increased risk of bleeding was determined. Carriage of polymorphic markers was determined by real-time polymerase chain reaction. **Results and conclusion.** In two patients (1.7 %), carriers of polymorphic markers CYP2C19*17, hemorrhagic cerebrovascular complications were detected on the background of clopidogrel. Gastrointestinal bleeding, as well as other complications of antiplatelet therapy, are not registered in practice.

Keywords: ischemic stroke; pharmacogenetics; genotype; CYP2C19*17; polymorphism; clopidogrel

For citations:

Sychev DA, Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB. Hemorrhagic cerebral complications on the background of therapy with clopidogrel in patients with ischemic stroke with CYP2C19*17 polymorphous carriage: a clinical case. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2022;(1):74–77. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-74-77>

Received: December 09, 2022. **Accepted:** December 18, 2022. **Published:** December 25, 2022.

Введение / Introduction

Основными проблемами антиагрегантной терапии ишемического инсульта (ИИ) являются резистентность, которая на терапии ацетилсалициловой кислотой достигает 24–36 % [1], клопидогрелом — 32–45 % [2], и развитие геморрагических осложнений, встречающихся с частотой 1,0–11,6 % [3]. Частота церебральных геморрагических осложнений (образование внутримозговой гематомы, геморрагическая трансформация ишемического очага) составляет 1,2–1,4 % случаев [4], желудочно-кишечных кровотечений — 1–3 % [5]. В нескольких крупных зарубежных исследованиях подтверждена значимость влияния антитромбоцитарной терапии, в том числе клопидогрела, на частоту развития внутримозговых микрокровоизлияний и геморрагических трансформаций зоны инфаркта мозга, следствием чего является значительное повышение частоты повторных инсультов [6–8]. В то же время доказана ассоциация *CYP2C19*17* не только с лучшей эффективностью клопидогрела, низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (ОРТ), но и с повышенным риском кровотечений при применении стандартной дозы клопидогрела [9, 10]. И, несмотря на высокую доказательную базу значимости фармакогенетического тестирования в лабораторном сопровождении антиагрегантной терапии церебрального инсульта, в реальной клинической практике данный лабораторный метод пока не имеет широкого распространения.

Цель / Aim

Продemonстрировать на клиническом примере важность проведения у больных ишемическим инсультом, получающих клопидогрел, фармакогенетического тестирования с целью выявления полиморфного носительства *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*).

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование, проводившееся на базе регионального сосудистого центра г. Иркутска, после подписания добровольного информированного согласия, включён 121 больной некардиоэмболическим ИИ. Средний возраст пациентов составил $61,6 \pm 7,7$ года. Диагноз ИИ установлен на основании отечественных клинических рекомендаций. Все пациенты в первые 24 ч госпитализации получали 125 мг/сутки ацетилсалициловой кислоты, затем клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. Генотипирование по *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) проводили методом полимеразной цепной реакции. ОРТ тестировалась на светооптическом агрегометре Helena BioSciences European (Великобритания) при поступлении, на 7-е и 13-е сутки. Референсные значения ОРТ с добавлением адреналина составляли 55–65 %, аденозиндифосфата (АДФ) — 65–75%. Статистическая обработка результатов исследования

проводилась с помощью программ STATISTICA 6.1. Соответствие распределения частот исследуемого генотипа равновесию Харди — Вайнберга проверялось по критерию Фишера.

Клиническое наблюдение / Clinical observation

Бессимптомные геморрагические цереброваскулярные осложнения на фоне применения клопидогрела наблюдались у двух пациентов (1,7 %). У этих пациентов выявлены «быстрые» полиморфные маркеры *CYP2C19*17* (СТ и ТТ), ассоциированные в клинической практике с лучшей эффективностью клопидогрела, низкой ОРТ и геморрагическими осложнениями. Желудочно-кишечные кровотечения, как и другие осложнения антиагрегантной терапии, в данном исследовании не зарегистрированы.

Первый пациент — русский мужчина 62 лет с первичным атеротромботическим ИИ; страдает артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС); индекс массы тела — $25,6 \text{ кг/м}^2$; имеет неврологический дефицит, оценённый при поступлении по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T, Adams HP, 1989) на 17 баллов; оценка по шкале Рэнкина — 4 балла, по шкале Ривермид — 1 балл. У данного пациента при проведении ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) выявлены гемодинамически незначимые (<70 %) поражения магистральных сосудов головы и шеи с локализацией первичного очага инфаркта мозга в области внутренней сонной артерии. На 5-е сутки антиагрегантной терапии клопидогрелом на повторной магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечались признаки геморрагической трансформации — геморрагическое пропитывание очага ишемии. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, составила 13,9 %, адреналином — 19,7 %; индекс дезагрегации (ИДА) тромбоцитов — 64 %. Контрольная агрегация тромбоцитов в динамике, индуцированная АДФ, — 42,8 %, адреналином — 32,6 %, ИДА — 69,0 %. Позже, при генотипировании по *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) выявлен генотип СТ.

Второй пациент — русский мужчина 73 лет; госпитализирован по поводу повторного атеротромботического ИИ; страдает АГ, ИБС, имеет транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе; индекс массы тела — $26,1 \text{ кг/м}^2$. Оценка по шкале NIHSS при поступлении — 3 балла, по шкале Рэнкина — 4 балла, по шкале Ривермид — 3 балла. У данного пациента при обследовании на УЗДС выявлены гемодинамически значимые (>70 %) поражения магистральных сосудов головы и шеи с локализацией первичного очага инфаркта мозга в области вертебробазилярного бассейна. На 5-е сутки антиагрегантной терапии клопидогрелом на повторной МРТ визуализирована гематома правой гемисферы мозжечка. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, составила 10,5 %,

адреналином — 53,5 %, ИДА — 52 %. Контрольная ОРТ в динамике, индуцированная АДФ, — 22,8 %, адреналином — 80,1 %, ИДА — 78,0 %. Позже, при генотипировании по *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) выявлен генотип ТТ.

Результаты / Results

По результатам генотипирования по *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) генотип СС выявлен у 69 (57,0 %) больных ИИ, а 52 (43,0 %) пациента были отнесены в группу «быстрых» метаболизаторов ксенобиотиков: генотип СТ идентифицирован у 42 (34,7 %) больных, ТТ — у 10 (8,3 %). Распределение исследуемых генотипов по *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*) — соответствовало закону Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 0,96$; $p = 0,33$).

Доля пациентов с первичным церебральным инсультом в группе наблюдения составила 77 % (93 чел.), с повторным — 23 % (28 чел.); лакунарный подтип ИИ — у 40 (33 %) пациентов, атеротромботический — у 81 (67 %) пациента. По данным УЗДС, 14 (12 %) пациентов имели гемодинамически значимые (>70 %) поражения магистральных артерий головы, 101 (83 %) пациент — гемодинамически незначимые (<70 %); у 6 больных (5 %) гемодинамических нарушений со стороны крупных церебральных артерий не было выявлено. По данным МРТ, локализация очага инфаркта мозга в бассейне внутренней сонной артерии выявлена у 79 (65 %) пациентов, у 42 (35 %) — в вертебробазилярном бассейне. При оценке тяжести неврологического статуса по шкале NIHSS количество больных ИИ, имеющих оценку менее 12 баллов (неврологические нарушения лёгкой и средней степени тяжести) при поступлении,

составило 111 (91,7 %) пациентов. Тяжёлые неврологические нарушения при поступлении выявлены у 4 (3,3 %) больных, неврологические нарушения крайней степени тяжести — у 6 (5,0 %). Выраженные и грубые нарушения жизнедеятельности (>4 баллов по шкале Рэнкина) при поступлении в общей популяции пациентов составили 102 (84,3 %) случая. Индекс мобильности Ривермид <7 баллов, характеризующий низкую и среднюю степень выполнения произвольных движений, при поступлении в общей группе наблюдения определялся у 108 (89,3 %) больных. Из факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений: ожирением страдали 39 пациентов; 120 больных имели в анамнезе АГ; 35 — сахарный диабет; 24 — инфаркт миокарда; 113 — хроническую сердечную недостаточность II–III функционального класса; 19 — заболевания периферических сосудов; 65 — ТИА.

Закключение / Conclusion

Фармакодинамический эффект клопидогрела может быть связан с генетическими факторами. Приведённые нами клинические примеры демонстрируют необходимость проведения у больных ишемическим инсультом, получающих клопидогрел, фармакогенетического тестирования с целью выявления полиморфного носительства *CYP2C19*17* (*C806T*, *rs12248560*), ассоциированного не только с лучшей эффективностью клопидогрела, но и с развитием геморрагических осложнений при применении стандартной дозы клопидогрела, что может улучшить качество и безопасность медицинской помощи пациентам с цереброваскулярной патологией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Китаева Елена Юрьевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kitaevaey@mail.ru,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-4503>

SPIN-код: 7254-5230

к. м. н., доцент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия

Kitaeva Elena Yu.

Corresponding author

e-mail: kitaevaey@mail.ru,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-4503>

SPIN code: 7254-5230

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology ISMAPgE — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Irkutsk, Russia

Шпрах Владимир Викторович

e-mail: irkmapo@irk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

SPIN-код: 5438-2670

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, директор и заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия

Shprakh Vladimir V.

e-mail: irkmapo@irk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

SPIN code: 5438-2670

Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Director and Head of the Department of Neurology and Neurosurgery ISMAPGE — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Irkutsk, Russia

Мирзаев Карин Бадавиевич

e-mail: karin05doc@yandex.ru.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

SPIN-код: 8308-7599

д. м. н., проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Mirzaev Karin B.

e-mail: karin05doc@yandex.ru.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

SPIN code: 8308-7599

Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Zhao Y, Yang S, Wu M. Mechanism of Improving Aspirin Resistance: Blood-Activating Herbs Combined With Aspirin in Treating Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 17;12:794417. DOI: 10.3389/fphar.2021.794417
2. Kang HG, Lee SJ, Heo SH, Chang DI, Kim BJ. Clopidogrel Resistance in Patients With Stroke Recurrence Under Single or Dual Antiplatelet Treatment. *Front Neurol.* 2021 Aug 10;12:652416. DOI: 10.3389/fneur.2021.652416
3. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattini D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation.* 2020 Jul 14;142(2):150–160. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786
4. Amarenco P, Sissani L, Labreuche J, et al. PERFORM and PROFESS Committees and Investigators. The Intracranial-B2LEED3S Score and the Risk of Intracranial Hemorrhage in Ischemic Stroke Patients Under Antiplatelet Treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(3-4):145–151. DOI: 10.1159/000453459
5. Zhao Y, Yang W, Tan Z, Wang W, Xiao W, Zeng J, Xu A. Clopidogrel loading dose versus maintenance dose to treat patients with acute ischaemic

stroke in China (CLASS-China): results from a prospective double-blind randomised clinical trial. *Stroke Vasc Neurol.* 2017 Jun 21;2(3):118–123. DOI: 10.1136/svn-2017-000072

6. Takahashi W, Moriya Y, Mizuma A, et al. Cerebral microbleeds on T2*-weighted images and hemorrhagic transformation after antithrombotic therapies for ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:e528–e532. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.037

7. Wang DN, Hou XW, Yang BW, et al. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy, and Intracerebral Hemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(12):2728–2737. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.003

8. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA. *Neurology.* 2016;87(14):1501–1510. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003183

9. Zhang YJ, Li MP, Tang J, Chen XP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Mar 14;14(3):301. DOI: 10.3390/ijerph14030301

10. Verma SS, Bergmeijer TO, Gong L, et al. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated With Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Nov;108(5):1067–1077. DOI: 10.1002/cpt.1911