

# Частота носительства аллельных вариантов CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, ассоциированных с развитием резистентности к клопидогрелу, у пациентов с ОКС русской и якутской этнических групп

Федоринов Д.С.<sup>1</sup>, Мирзаев К.Б.<sup>2</sup>, Сычёв Д.А.<sup>2</sup>, Максимова Н.Р.<sup>3</sup>,  
Чертовских Я.В.<sup>4</sup>, Попова Я.В.<sup>4</sup>, Таюрская К.С.<sup>4</sup>, Рудых З.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup> – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup> – Центр персонализированной медицины, ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», Якутск, Россия

<sup>4</sup> – Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, Якутск, Россия

## Введение

Вариабельность фармакологического ответа на клопидогрел обусловлена генетическим полиморфизмом изофермента CYP2C19 цитохрома P450, участвующего в двухступенчатой печёночной трансформации препарата. Носительство медленных аллелей гена данного фермента – CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 – может стать причиной тромботических осложнений, а быстрой аллели – CYP2C19\*17 – геморрагических. Нужно учитывать, что частота распространения аллелей данного гена заметно отличается у различных рас и этнических групп. Так, например, население Республики Саха является довольно самобытным и генетически гетерогенным. Представители русской и якутской этнических групп относятся к разным расам, что не позволяет применить к ним существующие фармакогенетические рекомендации. Изменение генофонда популяции как следствие миграционных процессов в данном регионе также говорит в пользу актуальности подобного экстраполяционного исследования.

## Цель

Целью нашего исследования являлось изучение распространённости аллелей гена CYP2C19, ассоциированных с риском резистентности к клопидогрелу и развитием тромботических осложнений на фоне стандартной терапии среди пациентов (русских и якутов), получающих терапию клопидогрелом по поводу острого коронарного синдрома (ОКС).

## Материалы и методы

В исследование было включено 411 пациентов со средним возрастом  $64 \pm 8,5$  лет, поступивших в ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3» г. Якутск с диагнозом Острый коронарный синдром (ОКС) и получавших клопидогрел в рекомендованных дозах (300 мг – начальная доза, 75 мг – поддерживающая). Из них: 143 (34,8 %) пациента – русские (84 (58,7 %) мужчины и 59 (41,3 %) женщин) и 268 (65,2 %) пациентов – якуты (153 (57,1 %) мужчины и 115 (42,9 %) женщин). Исследование проводилось в соответствии с Этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинская декларация) и было одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

## Результаты

В обеих этнических группах соблюдалось равновесие Харди – Вайнберга по распределению аллелей и генотипов в популяции (CYP2C19\*2: якуты –  $\chi^2 = 0,7$ ,  $p = 0,008$ ; русские –  $\chi^2 = 5,78$ ,  $p = 0,99$ ; CYP2C19\*3: якуты –  $\chi^2 = 0,45$ ;  $p = 0,5$ ; русские –  $\chi^2 = 0,19$ ;  $p = 0,66$ ), что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

В результате генотипирования якутов по аллельному варианту *CYP2C19\*2* из 268 участников исследования у 176 (65,7 %) установлен генотип \*1/\*1, у 90 (33,6 %) – генотип \*1/\*2 и у 2 (0,7 %) – генотип \*2/\*2. Частота аллельного варианта *CYP2C19\*2* составила 17,53 %. При генотипировании якутов по аллельному варианту *CYP2C19\*3* у 247 (92,2 %) был установлен генотип \*1/\*1, у 21 (7,8 %) – генотип \*1/\*3. Генотип (*CYP2C19\*3/\*3*) не обнаружен. Частота аллельного варианта *CYP2C19\*3* составила 3,92 %.

Из 143 русских генотип \*1/\*1 был выявлен у 120 (83,9 %) пациентов, генотип \*1/\*2 у 22 (15,4%) и у 1 (0,7 %) – генотип \*2/\*2. Частота аллельного варианта *CYP2C19\*2* составила 8,39 %. При генотипировании по аллельному варианту *CYP2C19\*3* генотип \*1/\*1 был выявлен у 133 (93,0 %) пациентов, генотип \*1/\*3 у 10 (7%). Генотип (*CYP2C19\*3/\*3*) обнаружен не был. Частота аллельного варианта *CYP2C19\*3* составила 3,5%.

При сравнении распределения частот аллелей *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* у больных с ОКС из этнической группы русских и якутов, частота *CYP2C19\*2* в группе якутов оказалась выше, по сравнению пациентами русской этнической группы (17,53 % vs 8,39 %,  $p = 0,0001$ ). Сравняя частоту распределения аллели *CYP2C19\*3* у якутов и русских с ОКС статистически достоверной разницы в частоте носительства не было обнаружено (3,92 % vs 3,5 %,  $p = 0,76$ ).

### Заключение

Частота носительства аллели *CYP2C19\*2*, ассоциированной с развитием резистентности к клопидогрелу на фоне стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС, оказалась выше среди пациентов якутской этнической группы по сравнению с пациентами русской этнической группы (17,53 % vs 8,39 %,  $p = 0,0001$ ). Данные, полученные в текущем исследовании, могут быть полезны при разработке рекомендаций для персонализации антиагрегантной терапии. Кроме того, полученные в текущем исследовании данные будут полезны для стратификации риска нежелательных лекарственных реакций на основе фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия), а приобретённый опыт может быть использован для внедрения этой методики и в других регионах.



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

### Основные направления научной деятельности

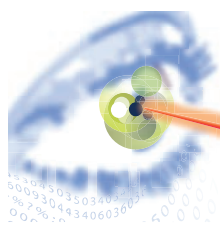
- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

### ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- непрямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»



## Издательство ОКИ

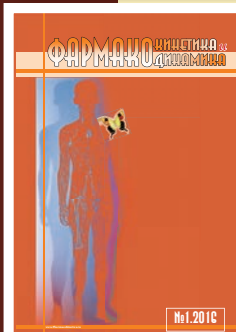
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: [www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru)



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: [www.pharmacokinetica.ru](http://www.pharmacokinetica.ru)



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru)



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: [www.antibiotics-chemotherapy.ru](http://www.antibiotics-chemotherapy.ru)

**Тел.: +7 (910) 449-22-73;**  
**e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)**