



Исследование эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России

Воробьев А.С.^{1,2}, Лифшиц Г.И.³, Зеленская Е.М.^{1,3}, Батуева К.Ю.², Коваленко Л.В.¹, Урванцева И.А.^{1,2}, Донников М.Ю.¹, Попцова М.С.⁵, Збировская Е.П.⁵, Николаев К.Ю.^{1,4}

Цель. Оценить эффективность ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела и тикагрелора) у больных инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в северном регионе России (Ханты-Мансийский автономный округ — Югра), в зависимости от носительства различных аллельных вариантов гена CYP2C19.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 218 больных острым ИМ, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам также проводилось определение аллельных вариантов гена CYP2C19. Для дальнейшего анализа, в зависимости от приема ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на протяжении 12 мес. от начала ИМ, больные были разделены на группу приема клопидогрела (n=164, 75%), тикагрелора (n=54, 25%). С использованием методов биостатистического анализа проводилось сопоставление клинико-генетических признаков, а также оценка риска развития ишемических событий между группами в длительном (108 мес., 9 лет) постинфарктном периоде.

Результаты. Генотипы CYP2C19 с замедленной метаболизирующей функцией (*1/*2, *2/*2, *1/*3), и ускоренной метаболизирующей функцией (*1/*17, *17/*17), а также выраженная коморбидность достоверно являются независимыми предикторами наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, тромбоз коронарного стента/шунта, реваскуляризация миокарда, острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении длительного (9 лет) наблюдения. Установлены преимущества тикагрелора над клопидогрелом по влиянию на частоту ишемических событий в долгосрочном периоде без достоверной разницы в частоте кровотечений как в общей когорте пациентов, так и среди носителей аллельных вариантов (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и (*1/*17, *17/*17) CYP2C19 у больных ИМ.

Заключение. Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в общей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена CYP2C19 с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией на протяжении длительного наблюдения (9 лет) после индексного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аллельные варианты гена CYP2C19, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, долгосрочный прогноз, северный регион России.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ВО ХМАО — Югры Сургутский государственный университет, Сургут; ²БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", Сургут; ³ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск; ⁴Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибир-

ского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия.

Воробьев А.С.* — к.м.н., доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Лифшиц Г.И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710, Зеленская Е.М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Батуева К.Ю. — врач-кардиолог, зав. отделом госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Коваленко Л.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Урванцева И.А. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт; главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Донников М.Ю. — к.м.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-4415-7897, Попцова М.С. — к.ф.-м.н., зав. международной лаборатории биоинформатики, Институт искусственного интеллекта и цифровых наук, ORCID: 0000-0002-7198-8234, Збировская Е.П. — к.э.н., доцент, менеджер международной лаборатории биоинформатики, Институт искусственного интеллекта и цифровых наук, ORCID: 0000-0003-4493-9282, Николаев К.Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.s.vorobyov@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, RR — относительный риск.

Рукопись получена 15.04.2024

Рецензия получена 31.05.2024

Принята к публикации 03.06.2024



Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Батуева К.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Попцова М.С., Збировская Е.П., Николаев К.Ю. Исследование эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904. EDN WOKPYS

Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia

Vorobyov A. S.^{1,2}, Lifshits G. I.³, Zelenskaya E. M.^{1,3}, Batueva K. Yu.², Kovalenko L. V.¹, Urvantseva I. A.^{1,2}, Donnikov M. Yu.¹, Poptsova M. S.⁵, Zbirovskaya E. P.⁵, Nikolaev K. Yu.^{1,4}

Aim. To evaluate the efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors (clopidogrel and ticagrelor) in patients with myocardial infarction (MI) living in the northern region of Russia (Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra), depending on the carriage of various CYP2C19 allelic variants.

Material and methods. This prospective observational study included 218 patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The patients also underwent determination of allelic variants of the CYP2C19 gene. Patients were divided into groups receiving clopidogrel (n=164, 75%) and ticagrelor (n=54, 25%). Using biostatistical analysis methods, a comparison of clinical and genetic characteristics was performed, as well as an assessment of the risk of ischemic events between the groups in the long-term (108 months, 9 years) post-infarction period.

Results. Reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes, as well as severe comorbidity, are reliable independent predictors of composite outcome (cardiovascular death, recurrent acute coronary syndrome, coronary stent/bypass thrombosis, myocardial revascularization, acute ischemic cerebrovascular accident) during a long-term (9 years) follow-up. The advantages of ticagrelor over clopidogrel in terms of the effect on the incidence of ischemic events in the long-term period were established without a significant difference for bleeding both in the general cohort of patients and among carriers of CYP2C19 allelic variants (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and (*1/*17, *17/*17) in patients with MI.

Conclusion. Ticagrelor is significantly more effective than clopidogrel in reducing the risk of ischemic events in the general cohort of patients, as well as in carriers of reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes during 9-year follow-up after the index MI.

Keywords: myocardial infarction, CYP2C19 allelic variants, P2Y₁₂ receptor inhibitors, long-term prognosis, Russian northern region.

Relationships and Activities: none.

¹Surgut State University, Surgut; ²Regional Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ⁴Research Institute for Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁵National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russia.

Vorobyov A. S.* ORCID: 0000-0001-7014-2096, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-4415-7897, Poptsova M. S. ORCID: 0000-0002-7198-8234, Zbirovskaya E. P. ORCID: 0000-0003-4493-9282, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author:
a.s.vorobyov@gmail.com

Received: 15.04.2024 **Revision Received:** 31.05.2024 **Accepted:** 03.06.2024

For citation: Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M., Batueva K. Yu., Kovalenko L. V., Urvantseva I. A., Donnikov M. Yu., Poptsova M. S., Zbirovskaya E. P., Nikolaev K. Yu. Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904. EDN WOKPYS

Ключевые моменты

- Генотипы CYP2C19 с замедленной метаболизирующей функцией (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной метаболизирующей функцией (*1/*17, *17/*17), а также выраженная коморбидность достоверно являются независимыми предикторами ишемических событий на протяжении длительного (9 лет) периода наблюдения у больных инфарктом миокарда, проживающих в северном регионе России (Ханты-Мансийский автономный округ — Югра).
- Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в общей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена CYP2C19 с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией в долгосрочном постинфарктном периоде.

Key messages

- Reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes, as well as severe comorbidity, are reliable independent predictors of ischemic events over a long-term (9 years) follow-up in patients with myocardial infarction living in the northern region of Russia (Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra).
- Ticagrelor is significantly more effective than clopidogrel in reducing the risk of ischemic events in the general cohort of patients, as well as in carriers of reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes in the long-term post-infarction period.

Современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению острого коронарного синдрома (ОКС) демонстрируют существенные успехи в госпитальной и отдаленной выживаемости пациентов. Для дальнейшего снижения риска повторных ишемических событий у этой категории лиц сохраняется актуальность персонализации терапии фармакологическими препаратами на основе определения биологических и генетических маркеров. В международной научной литературе в настоящее время ведется активная дискуссия в отношении выбора ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) при инфаркте миокарда (ИМ) [1, 2].

Центральное место в этом обсуждении отводится роли генотипов *CYP2C19*, кодирующих S-мифенилгидроксилазу — изофермента цитохрома P450, регулирующего метаболизм клопидогрела [3, 4]. Известно, что наряду указанной функцией некоторые аллельные варианты гена *CYP2C19* также ассоциированы с неблагоприятным течением атеросклероза и негативным сердечно-сосудистым прогнозом у лиц после перенесенного ИМ. В это же время частота и выраженность этих ассоциаций существенно различаются не только между популяциями в мировом масштабе, но и между регионами России [5, 6].

Ранее нами уже были представлены результаты исследования клинического значения генотипов *CYP2C19* у постинфарктных пациентов, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югре) [7, 8]. Дополнительный научный интерес представляет изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на кардиоваскулярный прогноз у больных ИМ с носительством различных аллельных вариантов гена *CYP2C19* в условиях Севера.

В связи с этим целью исследования явилась оценка эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела и тикагрелора) у больных ИМ, проживающих в северном регионе России (ХМАО — Югра), в зависимости от носительства различных аллельных вариантов гена *CYP2C19*.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 218 больных острым ИМ на этапе поступления в приемное отделение Бюджетного учреждения ХМАО — Югры "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии" в городе Сургуте. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 9 лет (108 мес.: 2015–2024гг). Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике (протокол № 4 от 12.12.2012) по месту его проведения.

При первом врачебном контакте в клинике пациентам было предложено участие в научном исследо-

вании и, после ознакомления лиц с его протоколом, осуществлено подписание информированного согласия на участие. После клинического осмотра и подготовки больные были транспортированы в операционный блок для выполнения в экстренном порядке коронароангиографии с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аорто-коронарным шунтированием. Все пациенты как на госпитальном, так и амбулаторном этапах принимали базисную терапию в строгом соответствии с клиническими рекомендациями, имея высокий уровень приверженности (6–8 баллов по шкале Мориски-Грин). Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в рамках двойной антитромбоцитарной терапии больным в острой фазе ИМ были назначены в нагрузочной дозе в первые сутки: на этапе транспортировки бригадой скорой медицинской помощи клопидогрел в дозе 300 мг или тикагрелор — 180 мг, в рентген-операционном блоке при проведении чрескожного коронарного вмешательства имел место дополнительный прием клопидогрела в дозе 300 мг однократно. Затем все пациенты со вторых суток стационарного лечения ИМ и на протяжении 12 мес. амбулаторной терапии регулярно получали клопидогрел в дозе 75 мг или тикагрелор — 180 мг в сутки наряду с ацетилсалициловой кислотой (75–100 мг в сутки) перорально под контролем врача-кардиолога.

В процессе госпитального лечения пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, а также был выполнен сбор венозной крови для выделения лейкоцитарных колец с геномной ДНК в клиничко-генетической лаборатории и их заморозка в биобанке до этапа генетического тестирования. Далее проводилось определение аллельных вариантов гена *CYP2C19* (*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*3, *1/*17, *17/*17) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе "Real-Time CFX96 Touch" (производитель Bio-Rad Laboratories, США). После выписки из стационара осуществлялось амбулаторное наблюдение пациентов с регулярными плановыми визитами к врачам-исследователям кардиологического центра.

Регистрация в динамике наблюдения ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ), тромбоз коронарного стента/шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, реваскуляризация миокарда) осуществлялась посредством анализа медицинских карт пациентов в случаях повторной госпитализации после индексного ИМ в клинику, либо пациентами была предоставлена медицинская документация в случаях лечения в других медицинских организациях. Статус смерти постинфарктных больных фиксировался по территориальной базе данных полисов медицинского страхования, причина смерти уточнялась в патоло-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ

Показатели	Клопидогрел, n=64	Тикагрелор, n=54	p
Пол, n (%):			0,422
— мужской	125 (76)	44 (81)	
— женский	39 (24)	10 (19)	
Возраст, Me [25%; 75%]	58 [53; 65]	57 [49; 61]	0,089
ИМТ, кг/м ² , Me [25%; 75%]	30 [26; 32]	31 [27; 34]	0,180
Изменение сегмента ST на ЭКГ, n (%):			0,269
— элевация ST	105 (64)	39 (72)	
— без элевации ST	59 (36)	15 (28)	
Класс ОЧН по Killip, n (%):			0,425
— I-II	161 (98)	52 (96)	
— III-IV	3 (2)	2 (4)	
ФВ ЛЖ, n (%):			0,657
— ≥40%	152 (93)	51 (94)	
— <40%	12 (7)	3 (6)	
ГБ, n (%)	136 (83)	43 (80)	0,584
СД, n (%)	44 (27)	8 (15)	0,724
ХБП, n (%)	21 (13)	4 (7)	0,281
Индекс коморбидности по Charlson, баллы, Me [25%; 75%]	3 [1; 4]	2 [1; 2]	0,001
ОКС/инсульт в анамнезе, n (%)	40 (25)	6 (11)	0,020
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	15 (9)	4 (7)	0,694
Наследственность по ССЗ, n (%)	22 (13)	13 (24)	0,045
Тромболитическая терапия, n (%)	47 (29)	15 (28)	0,901
Реваскуляризация миокарда, n (%):			0,268
— ЧКВ	155 (94)	53 (98)	
— АКШ	9 (6)	1 (2)	
Коронарные стенты, n (%):			0,001
— голометаллические	101 (62)	13 (24)	
— покрытые лекарством	63 (38)	41 (76)	

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ОКС — острый коронарный синдром, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, Me — медиана, n — количество пациентов.

гоанатомических службах медицинских организаций по месту проживания.

Статистический анализ клинико-генетических данных (описательная статистика, попарное сравнение показателей, корреляционный анализ, анализ таблиц сопряженности, бинарная логистическая регрессия, анализ кривых выживания Каплана-Мейера) нами проведен в программных пакетах SPSS 23.0 и Statistica 13.0. Результаты анализа считали достоверными при величинах отклонения нулевой гипотезы (p) < 0,05.

Результаты

В соответствии с целью исследования общая когорта пациентов с ИМ ($n=218$) нами разделена на две группы в зависимости от принимаемого на протяжении 12 мес. ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — клопидогрела ($n=164$, 75%) или тикагрелора ($n=54$, 25%).

В таблице 1 представлена клиническая характеристика двух групп больных ИМ. В обеих группах имел место сопоставимый возраст, пропорционально превалировал мужской пол. В группе клопидо-

грела оказалось значимо больше больных, перенесших сосудистые катастрофы ($p=0,02$), получивших в острой фазе индексного ИМ голометаллические коронарные стенты ($p=0,001$), а также лиц с более выраженной коморбидностью по индексу Charlson ($p=0,001$), чем в группе тикагрелора. При этом выявлено достоверно меньше пациентов с отягощенной кардиологической наследственностью ($p=0,045$) среди тех, кто принимал клопидогрел в сравнении тикагрелором.

В таблице 2 показана частота носительства различных аллельных вариантов гена *CYP2C19*, их распределение между группами изучаемой когорты пациентов достоверно не различалось.

Структура ишемических событий представлена в таблице 3. Как показано, в группе лиц, принимавших клопидогрел, отмечалась более высокая частота сердечно-сосудистой смерти ($p=0,036$), реваскуляризации миокарда ($p=0,016$) и комбинированного исхода, включившего все типы изучаемых ишемических событий ($p=0,001$), в сравнении с группой больных, которым был назначен тикагрелор.

Таблица 2

Частота носительства генотипов *CYP2C19* у пациентов с ИМ, проживающих в ХМАО — Югре

Генотипы	Клопидогрел, n=164	Тикагрелор, n=54	p
<i>CYP2C19</i> *2, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	121 (74)	40 (74)	0,966
*1/*2 — гетерозигота LoF	41 (25)	14 (26)	0,964
*2/*2 — гомозигота LoF	2 (1)	0 (0)	0,155
<i>CYP2C19</i> *3, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	159 (97)	54 (100)	
*1/*3 — гетерозигота LoF	5 (3)	0 (0)	0,081
<i>CYP2C19</i> *17, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	102 (62)	34 (63)	0,884
*1/*17 — гетерозигота GoF	36 (22)	15 (28)	0,327
*17/*17 — гомозигота GoF	26 (16)	5 (9)	0,167
Все LoF <i>CYP2C19</i> (*1/*2, *2/*2, *1/*3), n (%)	47 (29)	14 (26)	0,698
Все GoF <i>CYP2C19</i> (*1/*17, *17/*17), n (%)	62 (38)	20 (37)	0,874
Все LoF + GoF <i>CYP2C19</i> , n (%)	100 (61)	29 (54)	0,317

Сокращения: GoF — gain of function, ускоренная метаболизирующая функция, LoF — loss of function, замедленная метаболизирующая функция, n — количество пациентов.

Таблица 3

Структура ишемических событий у пациентов в постинфарктном периоде (108 мес. наблюдения)

Ишемические события	Клопидогрел, n=164	Тикагрелор, n=54	p
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	28 (17)	3 (6)	0,036
Повторный ОКС, n (%)	38 (23)	8 (15)	0,192
Тромбоз стента/шунта, n (%)	7 (4)	2 (4)	0,857
Реваскуляризация миокарда, n (%)	52 (32)	8 (15)	0,016
ОНМК по ишемическому типу, n (%)	4 (2)	0 (0)	0,248
Комбинированный исход, n (%)	99 (60)	15 (28)	0,001

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, n — количество пациентов.

Таблица 4

Анализ влияния клинических факторов и генотипов *CYP2C19* на комбинированный исход у лиц в постинфарктном периоде (108 мес.) с применением бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
Индекс коморбидности по Charlson	1,5	1,2-1,8	0,001
Генотипы LoF <i>CYP2C19</i>	2,0	1,0-3,9	0,049
Генотипы GoF <i>CYP2C19</i>	2,5	1,3-4,7	0,004
Тикагрелор	0,3	0,2-0,7	0,003

Примечание: Exp (B) — коэффициент регрессии.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, GoF — gain of function, ускоренная метаболизирующая функция, LoF — loss of function, замедленная метаболизирующая функция.

Для выявления факторов, влияющих на комбинированный исход в отдаленном постинфарктном периоде (108 мес.) в общей когорте 218 больных ИМ, нами проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 4). По его результатам установлено, что риск наступления комбинированного исхода увеличивают: выраженная коморбидность — в 1,5 раза ($p=0,001$), генотипы с замедленной метаболизирующей функцией (loss of function, LoF) *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) — в 2 раза ($p=0,049$), генотипы с ускоренной метаболизирующей функцией (gain of function, GoF) *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17) — в 2,5 раза

($p=0,004$); при этом прием тикагрелора снижает риск комбинированного исхода в постинфарктном периоде на 70% ($p=0,003$).

Нами дополнительно изучены с использованием анализа кривых выживания Каплана-Мейера (log-rank test) эффекты ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов по снижению относительного риска (RR) ишемических событий на протяжении 108 мес. наблюдения у лиц-носителей генотипов LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3). Так, нами установлены более выраженные эффекты тикагрелора в сравнении с клопидогрелом по снижению RR повторного ОКС (рис. 1) на 29%

(7% vs 36%, $p=0,036$, соответственно). В это же время у больных с носительством генотипов GoF *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17) тикагрелор оказался значимо эффективнее клопидогрела по снижению RR сердечно-сосудистой смерти на 23% (0% vs 23%, $p=0,019$, соответственно) и по уменьшению RR повторного ОКС на 19% (15% vs 34%, $p=0,047$, соответственно).

Также нами на протяжении 12 мес. у всех 218 больных после индексного ИМ зарегистрированы 25 случаев (12%) кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. У носителей "дикого генотипа" с нормальной функцией *CYP2C19* (*1/*1), принимавших клопидогрел, были выявлены: экхимозы в 4 случаях (2%), гематомы мягких тканей — 2 (1%). У больных-носителей GoF *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17), получавших клопидогрел, были отмечены: экхимозы в 6 случаях (3%), гематурия — 2 (1%), носовые кровотечения — 2 (1%). У лиц с "диким генотипом" и нормальной функцией *CYP2C19* (*1/*1), принимавших тикагрелор, зарегистрированы: гематомы мягких тканей в пяти случаях (2%), гематурия — 3 (1%), кровотечение из слизистых полости рта — 1 (1%). Все перечисленные кровотечения были незначительными (тип 1 по шкале BARC) и не требовали дополнительного обследования, госпитализации или деэскалации антитромбоцитарной терапии. Среди пациентов, получавших тикагрелор, в четырех случаях (8%) отмечалась интермиттирующая одышка, в одном случае (2%) — брадикардия. Следует отметить, что нами не обнаружены различия в частоте указанных выше кровотечений между группами пациентов, принимавших клопидогрел либо тикагрелор (10% vs 17%, $\chi^2=1,9$, $p=0,167$, соответственно).

Обсуждение

В многочисленных научных публикациях продемонстрирована существенная разнородность в распределении частот аллельных вариантов *CYP2C19* и их связи с клиническими факторами и прогнозом при ИМ в популяциях разных стран и регионов России, что обосновывает необходимость проведения специально спланированных клинико-генетических регистровых исследований [5-9].

По данным опубликованных нами ранее работ в популяции пациентов с ОКС, проживающих в ХМАО — Югре, установлены значимые ассоциации генотипов LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19* с прогрессирующим коронарным атеросклерозом и высокой частотой ишемических событий на протяжении длительного периода наблюдения в постинфарктном периоде (7 лет) [8].

В целом персонализация выбора ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на основе использования генотипов *CYP2C19* у пациентов с ОКС представляется эффективной по данным двух крупных метаанализов [10, 11].

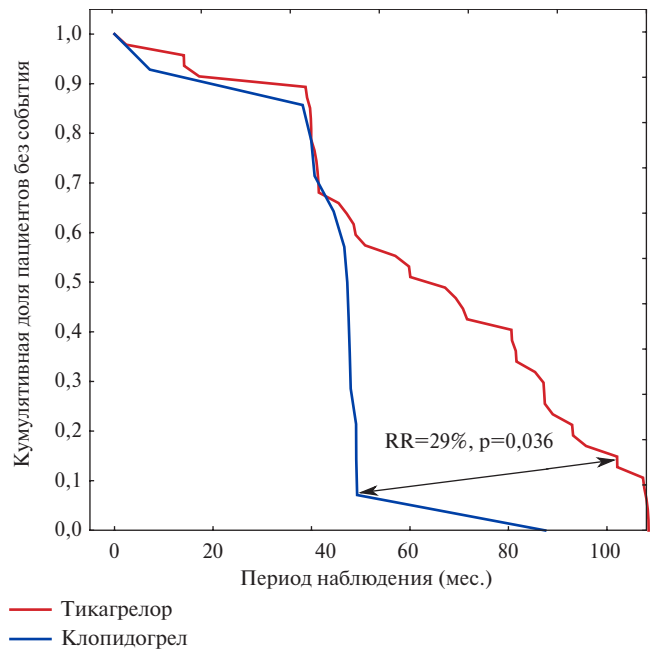


Рис. 1. Кривые выживания Каплана-Мейера (ишемическое событие — повторный ОКС, период наблюдения — 108 мес. после индексного ИМ) у больных с носительством генотипов LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) в зависимости от ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Сокращение: RR — относительный риск.

Результаты же специально спланированных клинических исследований по влиянию ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на кардиоваскулярный прогноз у больных ИМ с генотипами LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) (TAILOR-PCI и POPular Genetics) показывают противоречивые результаты [12, 13]. При этом авторы исследования TAILOR-PCI и некоторые другие исследователи объясняют отсутствие разницы в постинфарктных исходах влиянием не только генотипов *CYP2C19*, но и других клинических факторов, таких как гипергликемия и сосудистое воспаление [13-15]. С этой позицией также согласуются наши данные, поскольку в многофакторном анализе выраженная коморбидность у лиц с ИМ достоверно явилась негативным прогностическим фактором, независимо от генотипов LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19*.

В настоящем исследовании мы продемонстрировали отчетливые преимущества тикагрелора над клопидогрелом по влиянию на частоту ишемических событий в 9-летнем периоде без достоверной разницы в частоте кровотечений между генотипами LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19* у больных ИМ. В это же время прямое сопоставление наших результатов с данными других работ не представляется возможным из-за отсутствия в научной литературе публикаций по исследованиям с сопоставимой длительностью наблюдения.

Заключение

Независимыми факторами риска наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) на протяжении 108 мес. наблюдения явились: выраженная коморбидность, генотипы (*1/*2, *2/*2, *1/*3) *CYP2C19* с замедленной метаболизирующей функцией и аллельные варианты (*1/*17, *17/*17) гена *CYP2C19* с ускоренной метаболизирующей функцией у больных ИМ, проживающих в северном регионе России (ХМАО — Югра).

Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в об-

щей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена *CYP2C19* с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией на протяжении длительного наблюдения (9 лет) после индексного ИМ.

По результатам наблюдения на протяжении 12 мес. прием тикагрелора или клопидогрела в рамках двойной антитромбоцитарной терапии после индексного ИМ не различается по частоте кровотечений (тип 1 по шкале BARC).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of Antiplatelet Therapy. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2023;63:211-29. doi:10.1146/annurev-pharmtox-051921-092701.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions. 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Klyaritskaya IL, Rabotyagova Yu S. Detection of cytochrome P450 2C19 gene polymorphism to optimize therapy of acid-dependent diseases. Clinical Medicine. 2015; 93(1):46-50. (In Russ.) Кляритская И.Л., Работягова Ю.С. Определение полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 с целью оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний. Клиническая медицина. 2015;93(1):46-50.
- Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls. Pharmacogenomics. 2020;21(12):889-97. doi:10.2217/pgs-2020-0046.
- Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. The frequency of CYP2C19 allelic variants in patients with acute coronary syndrome in Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. Creative Cardiology. 2017;11(1):8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. Креативная кардиология. 2017;11(1):8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
- Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, et al. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. Pharmacy & Pharmacology. 2020;8(6):392-404. (In Russ.) Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С. и др. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. Фармация и фармакология. 2020;8(6):392-404. doi:10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
- Nikolaev KY, Urvantseva IA, Batueva KYu, et al. Regional aspects of associations of the CYP2C19 gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;10(1):28-32. (In Russ.) Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю. и др. Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2018;10(1):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-28-32.
- Vorobyov AS, Lifshits GI, Zelenskaya EM, et al. Clinically significant CYP2C19 genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5533. (In Russ.) Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М. и др. Результаты исследования клинически значимых генотипов CYP2C19 у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533.
- Grazhdankin IO, Prokhorikhin AA, Baystrukov VI, et al. Impact of CYP2C19 gene polymorphisms on clinical outcomes in patients with myocardial infarction during 60 months of follow-up. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya. 2023;27(4):64-76. (In Russ.) Гражданкин И.О., Прохорихин А.А., Байструков В.И. и др. Связь полиморфизмов гена CYP2C19 и клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда в течение 60 месяцев наблюдения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):64-76. doi:10.21688/1681-3472-2023-4-64-76.
- Lyu SQ, Yang YM, Zhu J, et al. The efficacy and safety of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared with conventional antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. Platelets. 2020;31(8):971-80. doi:10.1080/09537104.2020.1780205.
- Pereira NL, Rihal C, Lennon R, et al. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y₁₂ Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions. 2021;14(7):739-50. doi:10.1016/j.jcin.2021.01.024.
- Claassens D, Vos G, Bergmeijer T, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1621-31. doi:10.1056/NEJMoa1907096.
- Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y₁₂ Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. Journal of American Medical Association. 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.
- Bertrand-Thiébaud C, Berrahmoune H, Thompson A, et al. Genetic Polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation. Annals of Human Genetics. 2008;72 (Pt 2):178-83. doi:10.1111/j.1469-1809.2007.00417.x.
- Tekeste R, Garza G, Han S, et al. Ticagrelor is more effective than clopidogrel in carrier of nonfunctional CYP2C19 allele who has diabetes and acute coronary syndrome — case report and literature review. AIMS Molecular Science. 2022;9(2):66-78. doi:10.3934/molsci.2022004.