

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Маркова А. С.^{1*}, Мирзаев К. Б.^{1,2}, Сычев Д. А.^{1,2}, Богова О. Т.¹, Пузин С. Н.^{1,3,4},
Абдуллаев Ш. П.^{1,2}, Крюков А. В.^{1,5}, Аверков О. В.⁵, Вечорко В. И.⁵, Акмалова К. А.⁶

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Солнечногорск, Московская область, Россия

⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель. Оценить наличие взаимосвязи между носительством вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* и ответом на применяемую антиагрегантную терапию, оцениваемым по остаточной реактивности тромбоцитов (Platelet Reactivity Units, PRU) у пациентов разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование было включено 140 пациентов с острым коронарным синдромом, принимающих дезагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. Основную группу составили 70 пациентов в возрасте от 75 до 90 лет (старческий возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Контрольную группу составили 70 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Определение антитромбоцитарного эффекта антиагрегантной терапии осуществлялось в ходе исследования цельной нестабилизированной крови аппаратным методом на агрегометре VerifyNow. Носительство аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* определялось с помощью коммерческих наборов реагентов (ООО «Синтол», Россия), *CYP2C19*17* — с помощью коммерческих наборов (Applied Biosystems, США).

Результаты. Проведена оценка влияния генетической вариабельности *CYP2C19* на остаточную агрегацию тромбоцитов у пациентов старческого возраста в сравнении с пациентами пожилого и среднего возраста. Значение PRU у пациентов основной группы (старческий возраст) (120,9 (48,5; 205,0)) на 2-е сутки было статистически значимо выше ($p=0,03$), чем в группе контроля (средний и пожилой возраст) (96,06 (17,0; 174,5)). Такая же тенденция наблюдалась во всех случаях сравнения по подгруппам в зависимости от применяемого препарата: значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2* кроме *CYP2C9*3*. У пациентов контрольной группы, принимающих тикагрелор, было выявлено, что носительство аллеля T (локус *CYP2C19*17*) статистически значимо ассоциировано с меньшим уровнем PRU ($p=0,023$). Также пациенты из основной группы с PRU > 208, принимающие клопидогрел, статистически значимо чаще ($p=0,022$) являлись носителями минорного аллеля T в локусе *CYP2C19*17* (генотип CC у 32% пациентов, генотип CT/TT — 80%).

Заключение. При сравнении основной (старческий возраст) и контрольной (пожилой и средний возраст) групп было выявлено, что старческий возраст связан с более высокими значениями PRU. Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе основной и контрольной групп по подгруппам в зависимости от принимаемого препарата: доля пациентов с значением PRU > 208 статистически значимо выше среди пациентов из основной группы (старческий возраст). Полученные результаты в отношении носительства минорного аллеля T в локусе *CYP2C19*17* и значений PRU у пациентов основной группы можно связать с явлением феноконверсии, коморбидностью и полипрагмазией у пациентов старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, полиморфизм *CYP2C19*, полиморфные варианты *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, ингибиторы P2Y₁₂, клопидогрел, тикагрелор, агрегация тромбоцитов (PRU).



Для цитирования: Маркова А. С., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Богова О. Т., Пузин С. Н., Абдуллаев Ш. П., Крюков А. В., Аверков О. В., Вечорко В. И., Акмалова К. А. Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(5):441-448. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3204. EDN: XMSTCE



The role of CYP2C19 gene nucleotide sequence variants in assessing response to P2Y₁₂ receptor inhibitor antiplatelet therapy in old patients with acute coronary syndrome

Markova A. S.^{1*}, Mirzaev K. B.^{1,2}, Sychev D. A.^{1,2}, Bogova O. T.¹, Puzin S. N.^{1,3,4}, Abdullaev Sh. P.^{1,2}, Kryukov A. V.^{1,5}, Averkov O. V.⁵, Vechorko V. I.⁵, Akmalova K. A.⁶

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

³Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁵Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

⁶Moscow Clinical Science and Research Center No. 52, Moscow, Russia

Aim. To assess the association between carrying CYP2C19 polymorphic variants and response to antiplatelet therapy, evaluated by residual platelet reactivity (Platelet Reactivity Units, PRU), in patients from different age groups.

Material and methods. The study included 140 patients with ACS receiving antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors. The main group consisted of 70 patients aged 75 to 90 years (senile age), 35 taking clopidogrel, and 35 taking ticagrelor. The control group consisted of 70 patients aged 45 to 74 years (old and middle age), 35 taking clopidogrel, and 35 taking ticagrelor. The antiplatelet effect of therapy was assessed by studying non-stabilized whole blood using the VerifyNow point-of-care assay. Carriage of the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles was determined using commercial reagent kits (Sintol LLC, Russia), and CYP2C19*17 was determined using commercial kits (Applied Biosystems, USA).

Results. The influence of CYP2C19 genetic variability on residual platelet aggregation was evaluated in elderly patients compared to patients of old and middle age. PRU values in the main group (senile age) (120.9 (48.5; 205.0)) on day 2 were statistically significantly higher ($p=0.03$) than in the control group (old and middle age) (96.06 (17.0; 174.5)). The same trend was observed in all subgroup comparison depending on the drug used: PRU values were statistically significantly higher in the main group of patients. Genotype distribution corresponded to the Hardy-Weinburg law for CYP2C19*17 and CYP2C19*2 except for CYP2C9*3. In control group patients receiving ticagrelor, carriage of the T allele (CYP2C19*17 locus) was statistically significantly associated with lower PRU levels ($p=0.023$). Furthermore, in the main study group among patients with PRU>208 receiving clopidogrel, carriers of the minor T allele at the CYP2C19*17 locus were statistically significantly more frequent ($p=0.022$) (CC genotype in 32% of patients, CT/TT genotypes in 80%).

Conclusion. Comparison of the main (senile age) and control (old and middle age) groups revealed that elderly age is associated with higher PRU values. A similar pattern was found when analyzing the main and control groups by subgroups depending on the drug taken: the proportion of patients with PRU values >208 was statistically significantly higher among patients from the main group (senile age). The obtained results regarding the carriage of the minor T allele at the CYP2C19*17 locus and PRU values in the main group could be associated with the phenomenon of phenoconversion, comorbidity, and polypharmacy in elderly patients.

Keywords: old and senile age, CYP2C19 polymorphism, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, polymorphic variants, P2Y₁₂ inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, platelet aggregation (PRU).

For citation: Markova A. S., Mirzaev K. B., Sychev D. A., Bogova O. T., Puzin S. N., Abdullaev Sh. P., Kryukov A. V., Averkov O. V., Vechorko V., Akmalova K. A. The role of CYP2C19 gene nucleotide sequence variants in assessing response to P2Y₁₂ receptor inhibitor antiplatelet therapy in old patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):441-448. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3204. EDN: XMSTCE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): galina648@list.ru

Received/Поступила: 30.05.2025

Review received/Рецензия получена: 11.06.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение среди причин смертности в мире¹. При оценке данных смертности населения от болезней системы кровообращения в Российской Федерации за 2022 г. сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место [1]. На ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится 451,0 тысяча человек, что делает ИБС, включающую инфаркт миокарда и его осложнения, ведущей причиной смертности [1, 2]. Согласно рекомендациям ESC (The European Society of Cardiology) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ключевая роль отводится назначению антиагрегантной терапии [3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют следующие возрастные группы: молодой возраст (18-44 лет), средний возраст (45-59 лет), пожилой возраст (60-74

года), старческий возраст (75-90 лет), долгожители (старше 90 лет)². Для пациентов старческой возрастной группы большое значение имеют полиморбидность и полипрагмазия [4], а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, связанные с физиологическими процессами старения организма [5, 6]. Центральное положение в патогенезе тромботических осложнений ИБС у данных пациентов занимают тромбоциты и нарушение их агрегационной функции [7], вследствие чего важнейшим компонентом терапии становится назначение антитромбоцитарных препаратов — ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов [8].

Вариабельность ответа на терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов связана как с генетическими, так и негенетическими факторами. К негенетическим факторам можно отнести анамнестические данные пациента (возраст, вес, пол, количество тромбоцитов и гематокрит), коморбидные состояния и сопутствующую терапию [9, 10]. Генетические факторы включают

¹ World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization, 2024.

² World Health Organization. Global strategy and action plan on ageing and health. World Health Organization, 2017.

ют в себя варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) генов, кодирующих информацию о белках на разных этапах, принимающих участие в биотрансформации антитромбоцитарных препаратов [11]. Одним из таких генов является *CYP2C19*, кодирующий изофермент, относящийся к семейству цитохромов P450 [12]. Референсный аллель *CYP2C19*1* ассоциирован с нормальной активностью фермента, тогда как *CYP2C19*2* (NM_000769.4:c.681G>A; rs4244285) и *CYP2C19*3* (NM_000769.4:c.636G>A; rs4986893) приводят к снижению метаболической активности *CYP2C19*, замедляя биотрансформацию ряда лекарственных препаратов [13]. В отличие от них, *CYP2C19*17* (NM_000769.4:c.806C>T; rs12248560) усиливает активность фермента, ускоряя биотрансформацию препаратов [14]. ВНП гена *CYP2C19* влияют на скорость активации клопидогре-ла, что может объяснить резистентность к терапии [15]. Однако тикагрелор не требует метаболической активации, поэтому его эффективность не зависит от генетической вариабельности *CYP2C19* [16].

Таким образом, ВНП гена *CYP2C19* являются важнейшими предикторами ответа пациента на антитромбоцитарные препараты, являющиеся ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов [17]. Однако стоит отметить недостаточность данных в этой области в контексте терапии пациентов старческой группы по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста и взаимосвязь ответа на подобную терапию с наличием соответствующих ВНП гена *CYP2C19* и негенетических факторов.

Цель исследования — оценить ассоциации между носительством вариантов нуклеотидной последовательности *CYP2C19* и ответом на применяемую антиагрегантную терапию, оцениваемым с помощью PRU у пациентов разных возрастных групп.

Материал и методы

Формирование групп

Включение пациентов в исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М. Филатова» ДЗМ.

Критериями включения были: возраст на момент госпитализации 75-90 лет для основной группы и возраст 45-74 года для контрольной группы; пациенты с ОКС; прием клопидогрела или прием тикагрелора. Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов или вспомогательным компонентам препаратов, определяемая сбором анамнеза; <24 ч после тромболитической терапии; тромбоцитопения (<150 × 10⁹); активное кровотечение любой локализации; кардиоэмболический инсульт; геморрагический инсульт; заболевания, располагающие к кровотечению (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз); портал-

ная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд–Пью); хроническая болезнь почек 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); гемофилия; геморрагический диатез; дефицит витамина K; дефицит глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы; наследственная лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

В исследование было включено 140 пациентов с впервые возникшим или повторным ОКС, принимающие ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов. Основная группа: 70 пациентов от 75 до 90 лет (старческий возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Контрольная группа: 70 пациентов от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Далее пациенты также были разделены на подгруппы в зависимости от уровня PRU (PRU=85-208; PRU > 208; PRU < 85), от принимаемого препарата и значения PRU, от уровня PRU и генотипа по локусам *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*. Объединение больных в группы, где есть пациенты, принимающие как клопидогрел, так и тикагрелор, необходимо для акцентирования внимания на возрастных особенностях ответа организма при применении препаратов ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов.

Определение активности тромбоцитов

Уровень остаточной реактивности тромбоцитов, единицей измерения которого является PRU — это параметр, оценивающий эффективность антиагрегантной терапии. Согласно обновленным рекомендациям международного консенсуса, диапазон остаточной активности тромбоцитов после применения антиагрегатной терапии при использовании прибора VerifyNow составляет 85-208 PRU [9].

Золотым стандартом оценки активности тромбоцитов является световая агрегометрия [18, 19]. В представленном исследовании антитромбоцитарный эффект клопидогрела и тикагрелора оценивался агрегометром VerifyNow P2Y₁₂ («Accumetrics», США). Измерение PRU осуществлялось однократно на 2-е сутки пребывания в стационаре после приема ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Преимущества метода: прикроватная оценка, простота и быстрота выполнения, отсутствие прямого контакта с кровью. Недостатки: влияние гематокрита и тромбоцитопении на результат [19]. «Терапевтическое окно» для метода оценки активности тромбоцитов VerifyNow составляет PRU=85-208 (PRU > 208 — риск тромботических осложнений, PRU < 85 — риск геморрагических осложнений) [9].

Генетическое тестирование

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4-6 мл венозной крови, взятие которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия).

Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство аллелей *CYP2C19*2* (NM_000769.4:c.681G>A; rs4244285) и *CYP2C19*3* (NM_000769.4:c.636G>A; rs4986893) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих ВНП гена (ООО «Синтол», Россия). Носительство аллеля *CYP2C19*17* (NM_000769.4:c.806C>T; rs12248560) определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). В результатах представлены генотипы пациентов по каждому варианту, включенному в анализ.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для категориальных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных переменных с распределением отличным от нормального. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проводилось с использованием теста

Шапиро–Уилка [21]. Кроме того, производилась оценка коэффициента асимметрии в качестве дополнительной проверки на нормальность, поскольку исследуемая выборка небольшая (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $>1,96$). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей с распределением отличным от нормального использовался тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка соответствия распределения частот генотипов закону Харди–Вайнбергу проводилась с использованием теста χ^2 Пирсона.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов групп сравнения и состав проводимой лекарственной терапии представлены в табл. 1.

Значение PRU у пациентов старческого возраста (120,9 (48,5; 205,0)) на 2-е сутки было статистически значимо выше ($p=0,03$), чем в группе контроля (96,06 (17,0; 174,5)). Такая же тенденция наблюдалась

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика и состав лекарственной терапии пациентов групп сравнения

Показатель	Основная группа, n (%), M±SD или Me [Q1, Q3] (n=70)	Контрольная группа, n (%), M±SD или Me [Q1, Q3] (n=70)	p
Пол			
женский	31 (43,1)	54 (77,1)	<0,001*
мужской	41 (56,9)	16 (22,9)	<0,001*
Возраст (лет)	79,5±4,8) 79 [75; 83]	79,6±3,6 79 [77; 82]	0,301
Коморбидность			
Поражение периферических артерий	7 (10)	0 (0%)	0,013*
Сердечная недостаточность	61 (87,1)	49 (70)	<0,001*
Пороки сердца	11 (15,7)	0 (0)	<0,001*
Аневризма аорты	14 (20)	4 (5,7)	0,012*
Нарушения ритма сердца	35 (50)	25 (35,7)	0,088
Сахарный диабет	25 (35,7)	25 (35,7)	1,0
Лекарственная терапия			
Блокаторы кальциевых каналов	27 (38,6)	6 (8,6)	<0,001*
Диуретики	63 (90)	20 (28,6)	<0,001*
Ингибиторы протонной помпы	68 (97,1)	59 (84,3)	0,009*
Статины	66 (94,3)	69 (98,6)	0,366
Бета-адреноблокаторы	67 (95,7)	63 (90)	0,189
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	47 (67,1)	48 (68,6)	0,856
Блокаторы рецепторов ангиотензина	17 (24,3)	13 (18,6)	0,41
Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов	0 (0%)	4 (5,7)	0,12

* — статистически значимый результат

лась во всех случаях сравнения по подгруппам в зависимости от применяемого препарата, значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов (для клопидогрела значение PRU в основной группе составило 186,9 (132,0; 227,0), в контрольной — 93,2 (64,0; 106,0), $p=0,001$; для тикагрелора значение PRU в основной группе составило 74,6 (27,0; 174,5), в контрольной — 39,3 (11,0; 46,0), $p=0,001$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа для оценки статистически значимых различий в количестве пациентов, вошедших в представленные группы после измерения PRU. Пациенты старческого возраста статистически значимо чаще имеют значение PRU >208. Также был проведен сравнительный анализ основной и контрольной группы в подгруппах

по препарату в зависимости от значения PRU, представленный в табл. 3. В подгруппе клопидогрела наблюдалось статистически значимое различие распределения категорий PRU между группами ($p=0,016$): в основной группе больше пациентов с PRU >208 (45,7% vs 17,1%; $p=0,01$).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга для CYP2C19*17 и CYP2C19*2, за исключением CYP2C9*3. Для локуса CYP2C19*3 статистически значимых различий между основной и контрольной группой в отношении частоты генотипов и носительства аллеля А выявлено не было. В табл. 4 и 5 приведены результаты сравнительного анализа PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*17 и CYP2C19*2, соответственно. У пациентов контрольной группы, принимавших тикагрелор

Таблица 2. Сравнение основной и контрольной группы в зависимости от значения PRU

Диапазон PRU	Все пациенты, n (%) (n=140)	Основная группа, n (%) (n=70)	Контрольная группа, n (%) (n=70)	p
PRU				0,061*
PRU: 85-208	53 (37,9)	23 (32,9)	30 (42,9)	
PRU >208	22 (15,7)	16 (22,9)	6 (8,6)	0,02
PRU <85	65 (46,4)	31 (44,3)	34 (48,6)	0,611

* — p-значение рассчитано для связи между группой и упорядоченными категориями PRU

Таблица 3. Сравнение основной и контрольной группы в подгруппах по препарату в зависимости от значения PRU

Характеристика	Клопидогрел			Тикагрелор		
	Основная группа, n (%) (n=35)	Контрольная группа, n (%) (n=35)	p	Основная группа, n (%) (n=35)	Контрольная группа, n (%) (n=35)	p
PRU			0,016			0,259*
85-208	17 (48,6)	28 (80)		6 (17,1)	2 (5,7)	
PRU >208	16 (45,7)	6 (17,1)	0,01	0 (0)	0 (0)	—
PRU <85	2 (5,7)	1 (2,9)	1,0	29 (82,9)	33 (94,3)	0,259

* — p-значение рассчитано для связи между группой и упорядоченными категориями PRU

Таблица 4. Уровень PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*17

Страта	Генотип CYP2C19*17		p
	CC	CT/TT	
Все пациенты			
Клопидогрел	185,5 [132,5; 210]	198 [148; 225]	0,446
Тикагрелор	17 [7; 60,5]	31 [6; 47)	0,487
Основная группа			
Клопидогрел	199 [132; 212]	224 [206,5; 229]	0,086
Тикагрелор	56 [7,5; 68]	45,5 [37,3; 54]	0,715
Контрольная группа			
Клопидогрел	177 [162; 201]	163,5 [137,3; 179,3]	0,306
Тикагрелор	8 [6,8; 31,5]	6 [4; 7]	0,023

Данные представлены в виде медианы (1-й и 3-й квартили)

Таблица 5. Уровень PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*2

Страта	Генотип CYP2C19*2		p
	GG	GA/AA	
Все пациенты			
Клопидогрел	193 [147; 219]	167,5 [135,3; 198,5]	0,427
Тикагрелор	18 [6,5; 51]	17 [6,5; 61]	0,636
Основная группа			
Клопидогрел	209 [150; 228,5]	171 [135,3; 198,5]	0,289
Тикагрелор	48 [29; 63]	52,5 [16,5; 78]	0,596
Контрольная группа			
Клопидогрел	172 [140,5; 197]	167,5 [152,3; 194]	0,891
Тикагрелор	7,5 [6; 27,8]	6 [4; 7]	0,265

Данные представлены в виде медианы (1-й и 3-й квартили)

лор, аллель Т (*CYP2C19*17*) значимо коррелировал с более низкими значениями PRU ($p=0,023$), тогда как в группе клопидогрела такой зависимости не наблюдалось.

Проведен сравнительный анализ генотипов *CYP2C19*17* (CC и CT/TT) и *CYP2C19*2* (GG и GA/AA) в основной и контрольной группах в подгруппах по препарату в зависимости от значения PRU. В отношении генотипов *CYP2C19*17* (CC и CT/TT) было выявлено статистически значимое различие: пациенты из основной группы с $\text{PRU} > 208$, принимающие клопидогрел, чаще ($p=0,022$) являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17* (генотип CC у 32% пациентов, генотип CT/TT — 80%). В контрольной группе у пациентов, принимающих тикагрелор, выявлено, что носительство аллеля Т (локус *CYP2C19*17*) было статистически значимо ассоциировано с меньшим уровнем PRU, однако среди пациентов, принимавших клопидогрел статистически значимой ассоциации установлено не было. Также было выявлено, что пациенты из основной группы, принимающие клопидогрел при $\text{PRU} > 208$, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17*. В отношении генотипа *CYP2C19*2* статистически значимой ассоциации уровня PRU с носительством минорного аллеля А выявлено не было ни в одной из исследуемых подгрупп пациентов. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*, кроме *CYP2C9*3*.

Обсуждение

При сравнении PRU пациентов основной и контрольной групп на 2-е сутки пребывания в стационаре обнаружено, что у пациентов старческого возраста отмечаются более высокие значения. Аналогичные выводы были сделаны и при распределении пациентов по подгруппам в зависимости от значений PRU. Таким образом, пациенты основной группы (старческий возраст) статистически значимо чаще имеют значение PRU > 208 , что свидетельствует о развитии резистентности к антиагрегантной терапии и увеличении риска тромботических осложнений. Это соотносится с положением о том, что возраст — это фактор, определяющий высокое значение PRU [20, 22, 23].

Согласно рекомендациям международного консенсуса, установлен единый референсный интервал PRU для клопидогрела и тикагрелора, однако результаты практических исследований демонстрируют, что у тикагрелора «терапевтическое окно» смешено в сторону более низких значений [20; 24-26]. В представленном исследовании медиана PRU на фоне приема тикагрелора также была < 85 .

Проблема оценки ответа пациента на антиагрегантную терапию и выявления генетических факторов резистентности к терапии является крайне акту-

альным вопросом [27, 28], однако, отмечается недостаток данных об ответе на антиагрегантную терапию при наличии соответствующих полиморфизмов гена *CYP2C19* в отношении группы пациентов старческого возраста.

При проведении сравнительного анализа PRU в зависимости от генотипа по локусу *CYP2C19*17* в контрольной группе носительство аллеля Т при применении тикагрелора было статистически значимо связано с меньшим уровнем PRU ($p=0,023$), однако среди пациентов, принимавших клопидогрел, статистически значимой связи установлено не было ($p=0,306$). Полученные данные расходятся с положением о том, что носительство аллеля *CYP2C19*17* приводит к избыточной активности фермента и, соответственно, к ускорению биотрансформации лекарственного препарата [14], и, как следствие, должно ассоциироваться с меньшими значениями PRU. Получение противоположных результатов в ходе сравнительного анализа можно объяснить, с одной стороны, малым размером исследуемой выборки, а с другой стороны феноконверсией, явлением, сопровождающимся изменением пути метаболизма лекарственного препарата, несмотря на наличие определенных ВНП генов, участвующих в биотрансформации и тем самым меняющее ответ пациента на применяемый лекарственный препарат [29]. Необходимо отметить, что на ответ пациента на антиагрегантную терапию может влиять и множество других факторов, например, коморбидность пациентов старческого возраста. На фоне сахарного диабета, патогенез которого включает изменение спектра рецепторов и гликирование белков на поверхности тромбоцитов [30], изменяется реактивность тромбоцитов [31, 32]. Хроническая болезнь почек также ассоциирована с изменением реактивности тромбоцитов и возможным развитием резистентности к антиагрегантной терапии [33]. Полипрограмзия, характерная для пациентов старческого возраста, также может оказывать существенное влияние на эффективность антиагрегантной терапии [34]. Пациенты из основной группы с $\text{PRU} > 208$, принимающие клопидогрел, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17*. Это можно связать с небольшим размером исследуемой выборки пациентов, а также с рядом факторов, которые могли повлиять на развитие резистентности к антиагрегантной терапии и которые были описаны ранее.

Пациенты контрольной и основной групп были сопоставимы по различным параметрам, включая анамнез, гемодинамические показатели, а также лабораторные параметры. Однако, необходимо отметить, что на ответ пациента на антиагрегантную терапию может влиять и множество других факторов, например, коморбидность и полипрограмзия у пациентов старческого возраста, что требует дальнейшего изучения в исследованиях.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести ретроспективный характер, небольшой размер выборки, потенциальные погрешности метода измерения VerifyNow, короткий период наблюдения и возможное явление феноконверсии.

Заключение

Значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов, и, несмотря на то, что имеющиеся значения PRU в группах сравнения остаются в рамках «терапевтического окна», более высокие значения характерны именно для пациентов старческого возраста. Аналогичные результаты были получены и при сравнении групп пациентов, принимающих клопидогрел. Таким образом, для старческого возраста характерны более высокие значения PRU и, следовательно, появление резистентности к антиагрегантной терапии.

У носителей аллеля T в локусе CYP2C19*17 наблюдается связь с уровнем тромбоцитарной реактивности: у пациентов, принимавших тикагрелор, наблю-

дались более низкие значения PRU, тогда как у пациентов, принимавших клопидогрел, из основной группы при $\text{PRU} > 208$ носительство минорного аллеля T встречалось чаще, что указывает на возможное влияние генетических факторов на эффективность антиагрегантной терапии и требует подтверждения в более крупной выборке.

Отношения и Деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКР №124021200054-3).

Relationships and Activities. This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation, the subject of the state assignment "Development of a pharmacogenetic test system to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for patients with cardiological and psychiatric profiles" (EGISU R&D No. 124021200054-3).

References / Литература

1. Russian Statistical Yearbook. 2024: Rosstat. Moscow, 2024. (In Russ.). [Российский статистический ежегодник. 2024: Статистический сборник Росстата. М., 2024].
2. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):6-11. (In Russ.). [Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012;(5):6-11].
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023; 44(38):3720-826. DOI:10.1093/euroheartj/ehad191. Erratum in: Eur Heart J. 2024;45(13):1145. DOI:10.1093/euroheartj/ehad870.
4. Oshchepkova EV, Sagaydak OV, Chazova IE. Management of acute coronary syndrome in older adults (data from russian federal acute coronary syndrome registry). Terapeuticheskiy arkhiv. 2018;90(3):67-71. (In Russ.). [Ощепкова ЕВ, Сагайдак ОВ, Чазова ИЕ. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). Терапевтический архив. 2018;90(3):67-71]. DOI:10.26442/terarkh201890367-71.
5. Belousov YuB, Leonova MV, Belousov DYU, et al. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. Moscow: Bionics, 2002. (In Russ.). [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. М.: Бионика, 2002].
6. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. Age Ageing. 2010;39(5):542-8. DOI:10.1093/ageing/afq091.
7. Collinson J, Bakht A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). Age Ageing. 2005;34(1):61-6. DOI:10.1093/ageing/afh236.
8. He S, Lin Y, Tan Q, et al. Ticagrelor resistance in cardiovascular disease and ischemic stroke. J Clin Med. 2023;12(3):1149. DOI:10.3390/jcm12031149.
9. 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. JACC: Cardiovasc Interv. 2019;21(16):1521-37. DOI:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
10. Miura G, Ariyoshi N, Sato Y, et al. Genetic and non-genetic factors responsible for antiplatelet effects of clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stent implantation: an algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity. Thromb Res. 2014;134(4):877-83. DOI:10.1016/j.thromres.2014.07.018.
11. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
12. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):352-66. DOI:10.1002/cpt.1973.
13. González A, Moniche F, Cayuela A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(2):175-86. DOI:10.1016/j.ejvs.2015.09.020.
14. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: Functional and Clinical Implications of a New Variant CYP2C19*17. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):222-30. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
15. Dean L, Kane M. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. 2012 Mar 8 [Updated 2022 Dec 1]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/>
16. Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. N Engl J Med. 2021;385(27):2520-30. DOI:10.1056/NEJMoa2111749.
17. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on Outcomes of Treatment With Ticagrelor Versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes: A Genetic Substudy of the PLATO Trial. Lancet. 2010;376(9749):1320-8. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3
18. Choi JL, Li S, Han JY. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. Biomed Res Int. 2014;2014(1):456569. DOI:10.1155/2014/456569.
19. Mansourirahabeh H, de Laat B, Roest M. Current methods of measuring platelet activity: pros and cons. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020;31(7):426-33. DOI:10.1097/MBC.0000000000000941
20. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Storey RF, et al. Platelet reactivity during ticagrelor maintenance therapy: a patient-level data meta-analysis. Am Heart J. 2014;168(4):530-6. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.026.
21. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. Journal of Statistical Modeling and Analytics. 2011;2(1):21-33.
22. Pontis A, Delavenne X, Verdier MC, et al. Impact of age on in vitro metabolism of clopidogrel: a potential explanation for high on-treatment platelet reactiv-

- ity in the elderly? Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(1):100014. DOI:10.1016/j.rpth.2022.100014.
23. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. J Thromb Haemost. 2016;14(1):57-64. DOI:10.1111/jth.13177.
24. Wang Y, Chen W, Lin Y, et al.; PRINCE Protocol Steering Group. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. BMJ. 2019;365:l2211. DOI:10.1136/bmj.l2211. Erratum in: BMJ. 2024;384:q131. doi: 10.1136/bmj.q131.
25. Dai L, Xu J, Jiang Y, Chen K. Impact of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:905607. DOI:10.3389/fcvm.2022.905607.
26. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. American heart journal. 2011;162(1):160-5. DOI:10.1016/j.ahj.2010.11.025.
27. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilyushchenko TA, et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? Doctor Ru. 2012;6(74):11-9. (In Russ.). [Комаров АЛ, Шахматова ОО, Ильющенко ТА и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? Доктор. Ру. 2012;6(74):11-9].
28. Sulimov VA, Moroz EV. Antiplatelet drug resistance in patients with coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):71-7. (In Russ.). [Сулимов ВА, Мороз ЕВ. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(6):71-7].
29. Scherf-Clavel M, Weber H, Unterecker S, et al. The relevance of integrating CYP2C19 phenoconversion effects into clinical pharmacogenetics. Pharmacopsychiatry. 2024;57(2):69-77. DOI:10.1055/a-2248-6924.
30. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015;116-117:131-5. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.
31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. Diabetes. 2005;54(8):2430-5. DOI:10.2337/diabetes.54.8.2430.
32. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2014;16(10):1005-14. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1170.
33. Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the PROMETHEUS study. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(20):2017-25. DOI:10.1016/j.jcin.2017.02.047.
34. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation. 2003;107(1):32-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000047060.60595.CC.

Сведения об Авторах/About the Authors

Маркова Алена Сергеевна [A. S. Markova]

eLibrary SPIN 6354-2720, ORCID 0009-0006-6211-4590

Мирзаев Карин Бадавиевич [K. B. Mirzaev]

eLibrary SPIN 8308-7599, ORCID 0000-0002-9307-4994

Сычев Дмитрий Алексеевич [D. A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Богова Ольга Таймуразовна [O. T. Bogova]

eLibrary SPIN 6116-0120, ORCID 0000-0001-5406-7225

Пузин Сергей Никифорович [S. N. Puzin]

eLibrary SPIN 2206-0700, ORCID 0000-0003-1030-8319

Абдуллаев Шерзод Пардаобоевич [Sherzod P. Abdullaev]

eLibrary SPIN 1727-2158, ORCID 0000-0001-9001-1499

Крюков Александр Валерьевич [A. V. Kryukov]

eLibrary SPIN 1568-4967, ORCID 0000-0001-7903-2977

Аверков Олег Валерьевич [O. V. Averkov]

eLibrary SPIN 9284-7173, ORCID 0000-0002-3010-755X

Вечорко Валерий Иванович [V. I. Vechorko]

eLibrary SPIN 3192-2421, ORCID 0000-0003-3568-5065

Акмалова Кристина Анатольевна [Kristina A. Akmalova]

eLibrary SPIN 2604-1922, ORCID 0000-0003-3505-8520