

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Носительство аллелей гена *CYP2C19* и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца

Воробьева Н. А.*, Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Ветошкина П. А.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
Архангельск, Россия

Цель. Провести анализ частот аллелей и генотипов гена *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом антиагрегантов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике г. Архангельска.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование на базе отделения неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ аллелей гена *CYP2C19* и анализ возможных межлекарственных взаимодействий. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом: «Ишемическая болезнь сердца (I20.0-I22.0 по МКБ-10)». Пациенты были разделены на две группы: госпитализированные в стационар впервые и повторно. Генотипирование полиморфных вариантов гена *CYP2C19* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ вариантов гена *CYP2C19*: rs28399504 (NM_000769.4:c.1A>G), rs4244285 (NM_000769.4:c.681G>A) и rs4986893 (NM_000769.4:c.636G>A) выполнен на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch с применением наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», РФ).

Результаты. В исследование включено 96 пациентов с ИБС в возрасте от 39 до 100 лет. Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные и пациенты с повторной госпитализацией рецидивом острого коронарного синдрома. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Значимые различия наблюдались по показателю международного нормализованного отношения: 1,05 [1,00; 1,14] в первой группе и 1,08 [1,03; 1,14] во второй группе ($p=0,04$), а также по исходу лечения — во второй группе отмечено 4 летальных случая (10%), тогда как в первой группе все пациенты были выписаны ($p=0,016$). В обеих группах выявлены носители низкофункциональных вариантов *CYP2C19* (G681A, G636A), относящиеся к промежуточным или медленным метаболизаторам, что может иметь значение при межлекарственных взаимодействиях фармакотерапии ИБС в клинической практике. Вариант A1G выявлен только в первой группе (3,6% ($n=2$)). Статистически значимых различий в частоте низкофункциональных аллелей между группами и по частоте повторных госпитализаций на фоне антиагрегантной терапии выявлено не было. При анализе терапии у пациентов — носителей патологических аллелей выявлены потенциально неблагоприятные межлекарственные взаимодействия, например, клопидогрел и омепразол, в виде снижения эффективности действия клопидогрела и повышения риска желудочно-кишечных кровотечений.

Заключение. В проведенном исследовании не выявлено статистически значимой связи между наличием мутантных аллелей гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций, но подчеркнута важность комплексного персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с ИБС. Учет фармакогенетических, клинических и фармакологических факторов может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов терапии ИБС. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками (включая популяционные).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фармакогенетика, ген *CYP2C19*, цитохром 450, антиагреганты, клопидогрел, омепразол, межлекарственное взаимодействие.



Для цитирования: Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Ветошкина П. А. Носительство аллелей гена *CYP2C19* и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):585-591. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3213. EDN: YFECLK

Carriage of *CYP2C19* gene alleles and possible drug-drug interactions in patients with coronary artery disease

Vorobyeva N. A.*, Komissarova D. D., Vorontsova A. S., Vetoshkina P. A.
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aim. To analyse the frequencies of the *CYP2C19* gene alleles and genotypes associated with the metabolism of antiplatelet agents in patients with coronary artery disease (CAD), considering potential drug-drug interactions in real clinical practice in Arkhangelsk.

Material and methods. The cross-sectional study was conducted at the Emergency Cardiology Department of the Regional Vascular Center of the E.E. Volosovich First City Clinical Hospital in Arkhangelsk. The study included 96 patients diagnosed with CAD (I20.0-I22.0 according to ICD-10). Patients were divided into two groups: those hospitalized for the first time and those readmitted. All patients underwent pharmacogenetic testing of polymorphic variants of the *CYP2C19* gene. Genotyping of polymorphic variants of the *CYP2C19* gene was performed using the polymerase chain reaction (PCR) method in real time. The analysis of allelic variants rs28399504, rs4244285, rs4986893 of the *CYP2C19* gene was performed on a Bio-Rad CFX96 Touch amplifier using the SNP-Screen kits (Synthol LLC, RF).

Results. The study included 96 patients with CAD aged 39 to 100 years. The patients were divided into two groups: primarily hospitalised and patients readmitted for recurrent acute coronary syndrome. The groups were comparable in sex and age. Significant differences were observed for INR: 1.05 [1.00; 1.14] in the first group and 1.08 [1.03; 1.14] in the second group ($p=0.04$), as well as for treatment outcome — 4 fatal cases (10%) were noted in the second group, while all patients in the first group were discharged ($p=0.016$). In both groups, carriers of low-functional *CYP2C19* variants (G681A, G636A), classified as intermediate or poor

metabolisers, were identified in both groups, which may be significant for drug-drug interactions in CAD pharmacotherapy in clinical practice. The A1G variant was identified only in the first group (3,6% (n=2)). No statistically significant difference was found in the frequency of loss-of-function alleles between the groups or in the frequency of readmissions during antiplatelet therapy. Analysis of therapy in patients carrying pathological alleles revealed potentially adverse drug-drug interactions, e.g., clopidogrel and omeprazole, manifested as reduced clopidogrel efficacy and an increased risk of gastrointestinal bleeding.

Conclusion. This study did not reveal a statistically significant association between the presence of mutant *CYP2C19* gene alleles and the frequency of readmissions, but emphasized the importance of a comprehensive personalized approach to pharmacotherapy in CAD patients. Consideration of pharmacogenetic, clinical, and pharmacological factors may contribute to therapy optimization and improvement of CAD treatment outcomes. Further studies with larger samples (including population-based studies) are required for definitive conclusions.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, pharmacogenetics, *CYP2C19* gene, cytochrome P450, antiplatelet agents, clopidogrel, omeprazole, drug-drug interactions.

For citation: Vorobyeva N. A., Komissarova D. D., Vorontsova A. S., Vetoshkina P. A. Carriage of *CYP2C19* gene alleles and possible drug-drug interactions in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):585-591. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3213. EDN: YFECLK

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nadejdav0@gmail.com

Received/Поступила: 18.06.2025

Review received/Рецензия получена: 05.09.2025

Accepted/Принята в печать: 23.12.2025

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1, 2]. Важным компонентом базисной терапии ИБС является антиагрегантная терапия, направленная на предотвращение коронарных тромботических осложнений [3, 4]. Известно, что индивидуальная эффективность и безопасность терапии антиагрегантами (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота (АСК), тикагрелор), может значительно варьировать у пациентов различных популяционных выборок, где данные различия часто обусловлены фармакогенетическими факторами, определяющими фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) [5].

В частности, варианты нуклеотидной последовательности генов системы цитохрома P450 (*CYP2C19*), связанных с метаболизмом ЛС, играют ключевую роль в определении индивидуального ответа на антиагреганты у пациентов с ИБС [6]. Так, у пациентов с определенными аллелями гена *CYP2C19* может наблюдаться сниженный ответ на клопидогрел, что увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий, или, напротив, повышение концентрации препарата в крови, что может привести к геморрагическим осложнениям [7]. В российском исследовании показана высокая распространенность генотипов *CYP2C9*2* (СТ) среди пациентов с острым коронарным синдромом, где носительство аллеля *CYP2C19*2* было значимо связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [8].

Известно, что фармакогенетический анализ позволяет персонализировать антиагрегантную терапию, учитывая наличие вариантов нуклеотидной последовательности генов, связанных с метаболизмом и механизмом действия данных ЛС. Так, варианты гена *CYP2C19* имеют ключевую роль в активации действия пролекарства клопидогрела, а их носительство при-

водит к снижению эффективности терапии и риску рецидива сердечно-сосудистых событий [9-11].

Несмотря на значительный прогресс в изучении фармакогенетики антиагрегантов, многие ее аспекты в реальной клинической практике остаются недостаточно исследованными, включая влияние комбинаций генетических маркеров, взаимодействие с сопутствующей терапией и роль эпигенетических факторов, а также популяционных особенностей [10]. Кроме того, клиническое внедрение фармакогенетического тестирования требует дальнейшей валидации и разработки четких алгоритмов для принятия решений [11].

Цель исследования — провести анализ частот аллелей и генотипов гена *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом антиагрегантов у пациентов с ИБС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике г. Архангельска.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование на базе отделения неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Выполнен молекулярно-генетический анализ для определения частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *CYP2C19* и анализ возможных межлекарственных взаимодействий.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов, госпитализированные (первично или повторно в течение 12 мес. после первичной госпитализации с острым коронарным синдромом) в отделение неотложной кардиологии; возраст пациентов более 18 лет; диагноз ИБС (I20.0-I22.0 по МКБ-10); фармакотерапия антиагрегантами — АСК, ингибиторами P₂Y₁₂-рецепторов после обучения по формированию приверженности к терапии в школе «Атеротромбоз»

Регионального центра антитромботической терапии; информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: отсутствие клинического диагноза ИБС (I20.0-I22.0); отсутствие данных по назначению антиагрегантов; отказ пациента от участия в исследовании.

Факт приёма антиагрегантов устанавливался на основании данных электронной истории болезни, а также при прямом опросе пациентов, подтверждённом данными Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). В соответствии с клиническими рекомендациями проводились лабораторные исследования: клинический анализ крови (гематологический анализатор Mindray Bc5380), биохимический анализ крови (биохимический анализатор ILab Taurus), коагулограмма (коагулометр автоматический Sysmex CS2000i). Генотипирование полиморфных вариантов гена *CYP2C19* выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, анализ вариантов гена *CYP2C19*: rs28399504 (NM_000769.4:c.1A>G), rs4244285 (NM_000769.4:c.681G>A) и rs4986893 (NM_000769.4:c.636G>A) выполнен на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch с применением наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», РФ). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол заседания №11/12 — 24 от 18.12.2024).

Для статистической обработки данных использовали пакет STATA 2014. Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение переменных выполняли с применением критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 -Пирсона. Ненормально распределённые величины были описаны при помощи медианы (Me) (LQ; HQ). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 96 пациентов с ИБС в возрасте от 39 до 100 лет (Me=70 [59; 75]), женщины (Me=75 [72; 83]) года, мужчины (Me=64

[55; 71]). Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные ($n=56$, возраст (Me=69 [57; 79]), мужчины — 58,9%, женщины — 41,1%) и пациенты с повторной госпитализацией с рецидивом острого коронарного синдрома ($n=40$, возраст (Me=71 [61; 81]) лет, мужчины — 62,5%, женщины — 37,5%). Причиной, повторной госпитализации у данной группы пациентов послужил рецидив острого коронарного синдрома с исходом в нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда. Пациенты из группы, госпитализированных повторно в течение 12 месяцев после первичной госпитализации, проходили обучение в школе «Атеротромбоза», принимали назначенную кардиотропную терапию в полном объеме. Группы не различались по возрасту и полу ($p=0,05$). Статистически значимой разницы между группами по сопутствующей патологии и факторам риска, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и курение, выявлено не было, получаемая кардиотропная терапия в обеих группах была эквивалентна. Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство, пациентов с догоспитальной тромболитической терапией в представленной выборке не было.

Основные клинико-лабораторные показатели представлены в табл. 1 и 2. Выявлены различия показателя международного нормализованного отношения 1,05 [1,00; 1,14] в 1-й группе vs 1,08 [1,03; 1,14] во 2-й группе ($p=0,041$), а также по исходу лечения — во 2-й группе отмечено 4 летальных случая (10%), тогда как в 1-й группе все пациенты были выписаны из стационара ($p=0,02$).

Всем госпитализированным пациентам были назначены ЛС из группы антиагрегантов как элемент базисной терапии ИБС. Были изучены комбинации антиагрегантов с другими ЛС, одновременное применение которых может вызвать нежелательные межлекарственные взаимодействия, обусловленные их метаболизмом через одни и те же цитохромы, в частности *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) (табл. 3). Так, самыми распространенными комбинациями ЛС явились следующие: клопидогрел+АСК с пантопразолом (21,3%); клопидогрел+АСК с аторвастатином (41,7%); клопидогрел+АСК с бисопрололом (38,5%), что при наличии

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=96$)

Показатель	Пациенты		χ^2, p
	Без повторной госпитализации ($n=56$)	С повторной госпитализацией ($n=40$)	
Артериальная гипертензия, n (%)	53 (94,6)	37 (92,5)	$\chi^2=0,2601$ $p=0,88$
Сахарный диабет, n (%)	11 (19,6)	14 (35)	$\chi^2=3,0168$ $p=0,22$
Ожирение, n (%)	18 (32,5)	9 (22,5)	$\chi^2=1,8295$ $p=0,61$
Курение, n (%)	19 (33,93)	13 (32,5)	$\chi^2=0,0214$ $p=0,88$
Исход лечения			
Выписка, n (%)	56 (100)	36 (90)	$\chi^2=5,8435$ $p=0,02$
Смерть, n (%)	0 (0)	4 (10)	

Таблица 2. Анализ клинических и лабораторных показателей

Показатель	Пациенты		p
	Без повторной госпитализации (n=56)	С повторной госпитализацией (n=40)	
САД, мм рт.ст.	140 (125; 160)	138 (123; 160)	p=0,13
ДАД, мм рт.ст.	79,5 (76; 87)	81,6 (77; 83)	p=0,12
Гемоглобин, г/л	134 (115; 150)	136,1 (112; 153)	p=0,31
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,53 (4,04; 4,88)	4,58 (4,08; 4,9)	p=0,52
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	223 (180; 249)	220 (181; 241)	p=0,71
ПТВ, с	10,9 (10,4; 11,9)	11 (10,7; 11,8)	p=0,06
АЧТВ, с	32,2 (28,6; 39,4)	34,7 (30,3; 39,4)	p=0,06
Фибриноген, г/л	3,05 (2,63; 3,73)	3,16 (2,67; 3,61)	p=1,00
МНО, ед	1,05 (1; 1,14)	1,08 (1,03; 1,14)	p=0,04

Данные представлены как Ме (LQ; HQ). АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПТВ — протромбиновое время, САД — систолическое артериальное давление

Таблица 3. Фармакотерапия с учетом возможных межлекарственных взаимодействий у госпитализированных пациентов с ИБС

Комбинации препаратов	1 группа (n=56)	2 группа (n=40)	χ^2 , p
Омепразол и клопидогрел+АСК (n=5)	4 (7,1%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=1,1838$ p=0,28
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	6 (10,7%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Пантопразол и клопидогрел+АСК (n=30)	17 (30,4%)	13 (32,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0341$ p=0,85
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	9 (16,1%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=0,0112$ p=0,92
Аторвастатин и клопидогрел+АСК (n=40)	23 (41,1%)	17 (42,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,081$ p=0,93
Апиксабан и клопидогрел (n=6)	5 (8,9%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	5 (8,9%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=2,6507$ p=0,10
Ривароксабан и клопидогрел+АСК (n=4)	1 (1,8%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=1,9210$ p=0,17
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	9 (16,1%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,2864$ p=0,59
Бисопролол и клопидогрел+АСК (n=37)	21 (37,5%)	16 (40%)	$\chi^2_{(1)}=0,1115$ p=0,74
Амлодипин и клопидогрел (n=6)	5 (8,9%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Амлодипин и клопидогрел+АСК (n=13)	7 (12,5%)	6 (15%)	$\chi^2_{(1)}=0,1052$ p=0,75
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	5 (8,9%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0857$ p=0,77
Пантопразол и тикагрелор и АСК (n=14)	7 (12,5%)	7 (17,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,9600$ p=0,33
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	14 (25%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=3,0545$ p=0,08
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	12 (21,4%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0980$ p=0,75
Амлодипин и тикагрелор и АСК (n=5)	2 (3,6%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,8734$ p=0,35

АСК — ацетилсалициловая кислота

Таблица 4. Частота генотипов вариантов CYP2C19 в изучаемых группах

Исследуемый генетический маркер	1 группа (n=56)	2 группа (n=40)
	Частота генотипа, %	Частота генотипа, %
CYP2C19 G681A (rs4244285)	G/G 69,6 (n=39) G/A 26,8 (n=15) A/A 3,6 (n=2)	G/G 77,5 (n=31) G/A 22,5 (n=9) A/A 0 (n=0)
CYP2C19 G636A (rs4986893)	G/G 96,4 (n=54) G/A 3,6 (n=2) A/A 0 (n=0)	G/G 95,0 (n=38) G/A 5,0 (n=2) A/A 0 (n=0)
CYP2C19 A1G (rs28399504)	G/G 98,2 (n=55) G/A 1,8 (n=1) A/A 0 (n=0)	G/G 100,0 (n=40) G/A 0 (n=0) A/A 0 (n=0)

Таблица 5. Частота встречаемости низкофункциональных аллелей в различных позициях гена *CYP2C19* в изучаемых группах

Исследуемый генетический маркер	Частота встречаемости низкофункциональных аллелей		p	χ^2
	1 группа (n=56), %	2 группа (n=40), %		
Аллель А гена <i>CYP2C19</i> G681A (rs4244285)	17,0	11,3	0,28	2,5258
Аллель А гена <i>CYP2C19</i> G636A (rs4986893)	1,8	2,5	0,73	0,1177
Аллель G гена <i>CYP2C19</i> A1G (rs28399504)	0,9	0,0	0,29	1,0855

Таблица 6. Взаимосвязь генотипов гена *CYP2C19* с частотой повторных госпитализаций на фоне фармакотерапии ИБС

Лекарственные препараты	1 группа			2 группа			p
	G681A						
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
Омепразол и клопидогрел и АСК (n=5)	3	1	–	1	–	–	$\chi^2=0.5335$ p=0.47
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	5	1	–	6	3	–	$\chi^2=0.1964$ p=0.66
Пантопразол и клопидогрел и АСК (n=30)	13	4	–	9	4	–	$\chi^2=0.0181$ p=0.89
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	7	2	–	6	2	–	$\chi^2=0.0179$ p=0.89
Аторвастатин и клопидогрел и АСК (n=40)	18	5	–	13	4	–	$\chi^2=1.0465$ p=0.31
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	4	1	–	6	2	–	$\chi^2=0.6796$ p=0.41
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	7	2	–	6	3	–	$\chi^2=0.1886$ p=0.66
Бисопролол и клопидогрел и АСК (n=37)	17	4	–	12	4	–	$\chi^2=0.1899$ p=0.66
Амлодипин и клопидогрел (n=6)	3	2	–	1	–	–	$\chi^2=0.6297$ p=0.43
Амлодипин и клопидогрел и АСК (n=13)	5	2	–	3	3	–	$\chi^2=0.5053$ p=0.48
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	4	1	–	2	1	–	$\chi^2=0.1743$ p=0.68
Пантопразол и тикагрелор и АСК (n=14)	5	1	1	6	1	–	$\chi^2=1.4773$ p=0.48
Аторвастатин и тикагрелор+ АСК (n=22)	9	4	1	7	1	–	$\chi^2=1.9071$ p=0.39
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	8	3	1	7	2	–	$\chi^2=1.2243$ p=0.54
	G636A						
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	6	–	–	7	2	–	$\chi^2=2.2455$ p=0.13
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	9	–	–	7	1	–	$\chi^2=1.5781$ p=0.21
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	5	–	–	6	2	–	$\chi^2=2.1650$ p=0.14
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	9	–	–	7	2	–	$\chi^2=3.0232$ p=0.08
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	4	1	–	3	–	–	$\chi^2=1.0243$ p=0.31
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	13	1	–	8	–	–	$\chi^2=0.9310$ p=0.34
	A1G						
	A/A	A/G	G/G	A/A	A/G	G/G	
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	13	1	–	8	–	–	$\chi^2=0.9310$ p=0.34
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	11	1	–	9	–	–	$\chi^2=1.1566$ p=0.29
АСК — ацетилсалициловая кислота							

АСК — ацетилсалициловая кислота

фармакогенетической вариабельности эффектов гена *CYP2C19* может проявиться нежелательным межлекарственным взаимодействием.

Проведен анализ распределения генотипов в позициях G681A (rs4244285), G636A (rs4986893), A1G (rs28399504) гена *CYP2C19* в выборках пациентов, госпитализированных впервые и повторно. В обеих группах выявлены носители низкофункциональных вариантов *CYP2C19*: G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893), относящиеся к промежуточным или медленным метаболизаторам. Вариант A1G (rs28399504) обнаружен только в первой группе

(табл. 4). При сравнении частот встречаемости низкофункциональных аллелей изучаемых однонуклеотидных замен в гене *CYP2C19* между двумя группами не выявлено статистически значимых различий (табл. 5). Статистически значимых различий между аллельными вариантами гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций не выявлено ($p>0,05$) (табл. 6). Однако в исследуемой выборке были выявлены пациенты, являющиеся носителями мутантных аллелей *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) и принимающие ЛС с возможными неблагоприятными межлекарственными взаимодей-

ствиями (клопидогрел и омепразол, клопидогрел и пантопразол), что требует персонифицированного подхода к выбору ЛС с учетом фармакогенетики.

Обсуждение

При анализе фармакотерапии ИБС в исследуемой выборке пациентов выявлены потенциальные нежелательные межлекарственные взаимодействия клопидогрела с ингибиторами протонной помпы (омепразол, пантопразол), которые могут влиять на эффективность проводимой антиагрегантной терапии. Наиболее частой нежелательной реакцией, возникающей при взаимодействии клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, является повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и снижение эффективности ингибирования тромбоцитов [12, 13]. Данный аспект требует дальнейшего изучения в многоцентровых клинических популяционных исследованиях, так как межлекарственное взаимодействие между препаратами может модулировать фармакологический ответ.

У пациентов с повторной госпитализацией отмечено 4 летальных исхода, что, вероятно, подчеркивает необходимость более тщательного мониторинга потенциально возможных межлекарственных взаимодействий у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов, а также проведения фармакогенетического тестирования. Так, ряд исследований указывает, что носители аллелей G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) гена *CYP2C19* могут иметь сниженный ответ на терапию клопидогрелом, что повышает риск тромботических событий и неблагоприятного исхода [14, 15]. Полученные результаты частично согласуются с данными других работ, в которых также не всегда демонстрируется связь между наличием патологического варианта гена *CYP2C19* с клиническими исходами [11, 16]. Возможное объяснение данных расхождений может заключаться в различиях популяционных выборок и методах генотипирования.

Проведенное исследование не подтвердило гипотезу, что носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs28399504) влия-

ет на частоту повторных госпитализаций, что возможно связано с ограниченным размером изучаемой выборки или низкой приверженностью пациентов лечению, что не учитывалось в проведенной работе и будет являться предметом дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Исследование проводилось на базе одного Регионального сосудистого центра, включены пациенты одного северного региона, что ограничивает общую применимость полученных результатов, учитывая популяционные особенности региона. Небольшое количество участников могло ограничить статистическую мощность исследования, особенно при анализе редких генетических аллелей. Не все потенциально значимые клинические и генетические факторы (например, аллельные варианты других генов, эпигенетические влияния) были включены в анализ.

Заключение

В исследуемой выборке были выявлены пациенты, являющиеся носителями мутантных аллелей *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893), что требует персонифицированного подхода к выбору ЛС с учетом фармакогенетики пациента. Несмотря на то, что проведенное исследование не выявило статистически значимой связи между наличием низкофункциональных аллелей гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций, оно подчеркивает важность комплексного персонифицированного подхода к фармакотерапии пациентов с ИБС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий и может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов. Необходимо проведение многоцентровых клинических исследований с учетом популяционных особенностей различных этнических групп Российской Федерации и внедрение фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. DOI:10.21037/atm.2016.06.33.
2. Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020;12(7):e9349. DOI:10.7759/cureus.9349.
3. Vorob'eva NM, Karpov JuA. Long-term dual antiplatelet therapy is a new opportunity to improve the prognosis in patients after myocardial infarction Atmosfera. *Novosti kardiologii.* 2017;4(1):2-10. (In Russ.) [Воробьева Н.М., Карпов Ю.А. Длительная двойная антитромбоцитарная терапия — новая возможность улучшить прогноз у пациентов после инфаркта миокарда. Атмосфера. Новости кардиологии. 2017;4(1):2-10].
4. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8118. DOI:10.3390/ijms21218118.
5. Amlaev KR, Khripunova AA, Maksimenko LL, et al. The pharmacogenetics as integral part of personalized medicine: problems and prospects. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2024;32(2):173-9. (In Russ.) [Амлаев К.Р., Хрипунова А.А., Максименко Л.Л. и др. Фармакогенетика как неотъемлемая часть персонифицированной медицины: проблемы и перспективы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024;32(2):173-9]. DOI:10.32687/0869-866X-2024-32-2-173-179.
6. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of

- genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
7. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(5):959-67. DOI:10.1002/cpt.2526.
8. Kantemirova BI, Abdullaev MA, Chernysheva EN, et al. Comparative study of the CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 gene polymorphisms impact on the clinical and laboratory characteristics of acute coronary syndrome patients. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2023;(1):46-55. (In Russ.) [Кантемирова Б.И., Абдуллаев М.А., Чернышева Е.Н. и др. Сравнительная оценка влияния носительства полиморфизма генов CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2023;(1):46-55]. DOI:10.37489/2588-0527-2023-1-46-55.
9. Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EYu, Mirzaev KB. Polymorphism of CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in the activity of clopidogrel in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic aspects. *Clinical pharmacology and therapy* 2019;28(3):79-84. (In Russ.) [Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(3):79-84]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-3-79-84.
10. Sychev DA, Zyatnikov AV, Kukes BG. Clinical pharmacogenetics of antiaggregants: clinical pharmacologist' point of view. *Russian Journal of Cardiology.* 2007;(4):91-9. (In Russ.) [Сычев Д.А., Зятников А.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. *Российский кардиологический журнал.* 2007;(4):91-9].
11. Karalkin PA, Belyakov IS, Parshina OV, et al. Experience of implementing pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalize application of antiplatelet agents in patients with cardiovascular diseases in a multidisciplinary hospital. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2015;2(1):24-9 (In Russ.) [Каралкин П.А., Беляков И.С., Паршина О.В. и др. Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;2(1):24-9].
12. Kennigott S, Olze R, Kollmer M, et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? *Eur J Med Res.* 2010;15(5):220-4. DOI:10.1186/2047-783X-15-5-220.
13. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180(7):713-8. DOI:10.1503/cmaj.082001.
14. Semashchenko KS, Mongush TS, Kosinova AA, et al. Study the Association of Nucleotide Polymorphisms in Platelet Receptor and Cytochrome P450 Genes with the Development of Resistance to Antiplatelet Drugs in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):289-96. (In Russ.) [Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А. и др. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):289-96]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-15.
15. Loginova IYu, Kurguzov AV, Isaev AS, et al. Association of GUCY1A3 (rs7692387), CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) gene polymorphism with antiplatelet drug metabolism and prognosis of cardiovascular complications: a systematic review. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2024;28(4):7-17. (In Russ.) [Логинова И.Ю., Кургузов А.В., Исаев А.С. и др. Влияние полиморфизма генов GUCY1A3 (rs7692387), CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) на метаболизм антиагрегантных препаратов и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2024;28(4):7-17]. DOI:10.21688/1681-3472-2024-4-7-17.
16. Shatalova NA, Sychev DA, Mirzoev KB, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(5):470-8. (In Russ.) [Шаталова Н.А., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б. и др. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(5):470-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2970.

Сведения об Авторах/About the Authors

Воробьева Надежда Александровна [Nadezda A. Vorobyeva]

eLibrary SPIN 4545-2558, ORCID 0000-0001-6613-2485

Комиссарова Дария Дмитриевна [Dariya D. Komissarova]

eLibrary SPIN 8902-2824, ORCID 0009-0005-6858-5775

Воронцова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Vorontsova]

eLibrary SPIN 1495-7061, ORCID 0000-0003-3643-0515

Ветошкина Полина Андреевна [Polina A. Vetoshkina]

eLibrary SPIN 5280-6929, ORCID 0009-0000-1773-9299