



К вопросу о роли полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий

В.А. Де¹, А.И. Кочетков¹, К.Б. Мирзаев¹, Ш.П. Абдуллаев¹, В.А. Коник², О.Д. Остроумова^{1,3}, Д.А. Сычев¹

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

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 47 лет, длительно страдающего ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, а также пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которому в связи с проведенным чрескожным коронарным вмешательством со стентированием по поводу острого коронарного синдрома была назначена двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) в виде клопидогрела и ривароксабана. Помимо рутинного обследования пациенту также было проведено фармакогенетическое тестирование для определения полиморфных вариантов rs4244285 – *2, rs4986893 – *3, rs12248560 – *17 гена *CYP2C19*. Оценка кровотечений была проведена через 17 нед после острого коронарного синдрома ретроспективно и далее в период наблюдения через 4, 8, 12 и 16 нед. На 1-м визите пациент предъявлял жалобы на возникновение носовых кровотечений и синяков <1 см в диаметре. В последующем его также беспокоили носовые кровотечения длительностью <10 мин и кровотечения из мелких ран, продолжающиеся более 5 мин. Все эпизоды кровотечений не потребовали медицинского вмешательства и отмены ДАТТ. Согласно результатам фармакогенетического тестирования пациент являлся носителем генотипа ТТ по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GG по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19*, что соответствует фенотипу «сверхбыстрый метаболизатор». Данный клинический случай подтверждает связь носительства аллели с повышенной функцией (*CYP2C19**17) с более высоким риском кровотечений у пациентов, принимающих ДАТТ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, клопидогрел, фармакогенетика, прямые оральные антикоагулянты, *CYP2C19*, кровотечения, нежелательные реакции на лекарственные средства, клинический случай.

Для цитирования: Де В.А., Кочетков А.И., Мирзаев К.Б., Абдуллаев Ш.П., Коник В.А., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. К вопросу о роли полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 49–54. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00516

The role of *CYP2C19* gene variants in the development of bleeding in patients receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy: a clinical case of a patient with coronary heart disease and atrial fibrillation after acute coronary syndrome

Valeria A. De¹, Alexey I. Kochetkov¹, Karin B. Mirzaev¹, Sherzod P. Abdullayev¹, Valeriy A. Konik², Olga D. Ostroumova^{1,3}, Dmitry A. Sychev¹

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

² Inozemtsev Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

We present a clinical case of a 47-year-old man with coronary heart disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation, who was prescribed dual antithrombotic therapy (DAT) – clopidogrel and rivaroxaban, after successful coronary stenting due to acute coronary syndrome (ACS). Not only routine examination was performed, but also the patient underwent pharmacogenetic testing to determine *CYP2C19* genetic variants (rs4244285 – *2, rs4986893 – *3, and rs12248560 – *17). Bleeding was assessed retrospectively 17 weeks after acute coronary syndrome on the 1 visit and at follow-up visits (4, 8, 12, and 16 weeks). On the 1 visit the patient complained about nosebleeds and bruising <1 cm in diameter. During follow-up period nosebleeds lasting <10 minutes and bleeding from minor wounds lasting more than 5 minutes were found. All bleedings did not require medical intervention or withdrawal of DAT. According to the results of pharmacogenetic testing, the patient was a carrier of TT genotype of rs12248560, GG genotype of rs4244285, GG genotype of rs4986893 *CYP2C19* gene, which corresponds to the phenotype – “ultrarapid metabolizer”. This clinical case shows evidence of the association between *CYP2C19**17 allele with a higher bleeding risk in patients taking DAT.

Keywords: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, clopidogrel, pharmacogenetics, direct oral anticoagulants, *CYP2C19*, bleeding, adverse drug reactions, case report.

For citation: De V.A., Kochetkov A.I., Mirzaev K.B., Abdullaev Sh.P., Konik V.A., Ostroumova O.D., Sychev D.A. The role of *CYP2C19* gene variants in the development of bleeding in patients receiving clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy: a clinical case of a patient with coronary heart disease and atrial fibrillation after acute coronary syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 49–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00516

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре смертности в Российской Федерации [1], причем почти 1/2 умерших составляют люди трудоспособного возраста [2]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) смертность в 2,2 раза выше по сравнению с пациентами без ИМ [3], и через 5 лет после первого ИМ она составляет 36% среди мужчин и 47% среди женщин [4]. Более того, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), наблюдается высокий риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5]. Так, например, у 61,8% пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после успешного проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием по поводу первого ИМ в течение 24 мес возникает повторный ИМ [6]. Риск смертности резко повышается (в 14 раз) в 1-е сутки после повторного ИМ, а затем в течение 1 года снижается до 5-кратного [7].

Кроме того, на тактику ведения данных пациентов влияет наличие сопутствующих заболеваний и осложнений. Так, согласно действующим рекомендациям [2], пациенты с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) после проведения стентирования, в том числе ввиду перенесенного ОКС, нуждаются в приеме двойной антитромботической терапии (АТТ), сочетающей прямые пероральные антикоагулянты и клопидогрел. При использовании общепринятых подходов к лечению пациентов в реальной клинической практике все же встречаются осложнения, вызванные нежелательными лекарственными реакциями. Прежде всего к ним относятся кровотечения, ассоциированные с приемом антитромботических лекарственных средств (ЛС) [8]. Такие осложнения могут быть обусловлены индивидуальными особенностями пациента – носительством полиморфных вариантов генов, ответственных за кодирование ферментов, влияющих на метаболизм клопидогрела и прямых пероральных антикоагулянтов [9]. Однако существующие данные о влиянии генетических особенностей на геморрагические осложнения на фоне приема АТТ ограничены, а имеющиеся результаты неоднозначны в различных популяциях [9, 10].

Учитывая сказанное, мы провели исследование, целью которого являлось изучение возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с развитием кровотечений у пациентов, перенесших ОКС, в том числе и с наличием сопутствующей ФП, которые после проведения ЧКВ со стентированием принимали двойную АТТ. В исследование были включены 150 пациентов (медиана возраста 65 [60,75; 73] лет, мужчины 80%), перенесших ОКС. Все пациенты принимали двойную АТТ: пациенты с сочетанием ИБС и ФП (n=73) – клопидогрел и ривароксабан/апиксабан,

пациенты без сопутствующей ФП (n=77) – клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Кровотечения были оценены ретроспективно на 1-м визите, а затем на протяжении 16 нед±1 день на 2–5-м визитах с помощью специального опросника MCMDM-1 [11].

За период наблюдения 6 (4%) пациентов выбыли из исследования ввиду замены антитромботических ЛС (2 пациента), летального исхода (1 пациент), отсутствия информации (3 пациента). В результате за период наблюдения кровотечения возникли у 26 (18,1%) пациентов. Чаще всего возникали носовые кровотечения – 11 пациентов (7,6%), синяки >1 см в диаметре – 9 пациентов (6,3%), кровотечения из полости рта (5,6%). При сравнении обеих групп статистически значимых различий по социодемографическим характеристикам (в группе с кровотечениями медиана возраста составила 66 [58,75; 72] лет, мужчины 76,9%; в группе без кровотечений медиана возраста – 65 [59,75; 74] лет, мужчины 81,4%), спектру сопутствующих заболеваний и по структуре назначенных ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено. Однако пациенты с наличием кровотечений статистически значимо чаще принимали нестероидные противовоспалительные препараты по сравнению с пациентами без кровотечений (15,4% против 2,5% пациентов соответственно, $p=0,02$). Всем пациентам проведено фармакогенетическое исследование с определением полиморфных вариантов $rs4244285$ – *2, $rs4986893$ – *3, $rs12248560$ – *17 гена *CYP2C19* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). В результате наблюдения было обнаружено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа ТТ по полиморфному варианту $rs12248560$ гена *CYP2C19* (19,2% против 3,2% пациентов в подгруппе больных без кровотечений за период наблюдения, $p=0,008$).

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациента 47 лет, перенесшего ОКС и имеющего пароксизмальную форму ФП, который находился на комбинированной АТТ клопидогрелом 75 мг/сут и ривароксабаном 20 мг/сут.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 47 лет, рост 176 см, масса тела 135 кг, индекс массы тела 43,6 кг/м², поступил в приемное отделение многопрофильного стационара 07.06.2022 с жалобами на возникновение загрудинных болей с иррадиацией в левую руку, лопатку, а также появление одышки при минимальной физической нагрузке.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые

обычной окраски, без видимых патологических явлений. Гинекомастия. Акроцианоза нет. Отеков голеней и стоп нет. При аускультации дыхание в легких жесткое, хрипов нет; крепитации и шума трения плевры не выслушивается. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 уд/мин. Артериальное давление (АД) 160/90 мм рт. ст. Живот значительно увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, безболезненный при пальпации. Асцита и напряжения мышц живота не определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Из анамнеза известно, что пациент с 2010 г. страдает артериальной гипертензией (АГ) с повышением АД до 200/120 мм рт. ст. На фоне регулярного приема антигипертензивных препаратов АД 130/80 мм рт. ст. В 2011 г. перенес ИМ; проведена экстренная реваскуляризация. Во время госпитализации выявлен СД 2, назначена пероральная сахароснижающая терапия. Через 1 год после ИМ в плановом порядке проведено стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви. С 2020 г. пароксизмальная форма ФП. На постоянной основе пациент принимал глимепирид 4 мг, эмпаглифлозин 25 мг, инсулин длительного действия 36 Ед, метформин 1000 мг, эналаприл 10 мг, соталол 160 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг, торасемид 10 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг.

С апреля 2022 г. стал замечать возникновение одышки при физической нагрузке.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС 94 уд/мин. Электрическая ось сердца влево. Рубцово-очаговые изменения передней стенки с переходом на боковую стенку.

Эхокардиография (Toshiba Aplio 500): конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) – 172,7 мл; конечно-систолический объем ЛЖ – 86,3 мл; конечно-систолический размер ЛЖ – 46 мм; конечно-диастолический размер – 61 мм; толщина межжелудочковой перегородки – 46 мм; толщина задней стенки ЛЖ – 11 мм; масса миокарда ЛЖ – 166 г; индекс массы миокарда ЛЖ – 100 г/м²; фракция выброса ЛЖ по Simpson – 50%; правое предсердие – 38×53 мм; левое предсердие – 44×53 мм; аорта – 33 мм. Локальная сократимость ЛЖ нарушена – акинезия, фиброз, истончение в области верхушечных отделов межжелудочковой перегородки, передней и передне-септальной стенок ЛЖ. Нижняя полая вена не расширена, на вдохе спадается больше 50%.

Заключение: визуализация резко снижена из-за конституциональных особенностей. Стенки аорты, полулуния аорты уплотнены. Дилатация левых камер сердца и правого предсердия. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу (замедление релаксации). Нарушение локальной систолической сократимости миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая сократимость миокарда ЛЖ сохранена. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. На митральном клапане регургитация 1–2-й степени, на трикуспидальном клапане – 0–1-й степени, на клапане легочной артерии и аортальном клапане – 0–1-й степени.

Рентгенография органов грудной клетки – рентгенологических признаков очагово-инфильтративных и других значимых патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

Эзофагогастродуоденоскопия – пищевод свободно проходим, слизистая в абдоминальном отделе гиперемирована. Кардия полностью не смыкается, желудок обычных размеров, хорошо расправляется воздухом, содержит натошак умеренное количество светлой слизи, жидкости. Перистальтика обычная. Слизистая оболочка желудка гиперемирована во всех отделах, умеренно отечна, складки ее хорошо прослеживаются. Привратник правильной формы, не деформирован, проходим легко. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая ее умеренно отечна, гиперемирована. Постбульбарные отделы двенадцатиперстной кишки до нисходящей части включительно – без особенностей.

Заключение: гастродуоденит, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит.

Лабораторные методы диагностики: тропонин I 0,32 нг/мл.

Биохимический анализ крови: общий холестерин 8,8 ммоль/л, триглицериды 12,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 1,78 ммоль/л, холестерин липопротеинов очень низкой плотности 6,27 ммоль/л, калий 4,97 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 100,68 мл/мин/1,73 м²), мочевиная кислота 447 мкмоль/л, билирубин общий 17,8 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 21 Ед/л, аланинаминотрансфераза 29 Ед/л, глюкоза 25,86 ммоль/л, гликированный гемоглобин 10,6%.

Общий анализ крови: гемоглобин 154 г/л, лейкоциты $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 155×10^9 /л.

Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

Коронарная ангиография (КАГ). ЧКВ – реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖВ и ветви тупого края (ВТК). Трансрадиальный артериальный ретроградный доступ справа. Тип кровоснабжения – правый. Ствол левой коронарной артерии не изменен. ПМЖВ – ранее имплантированный стент в п/3 проходим, с рестенозом 85%, стеноз в с/3 80%, далее артерия окклюзирована. Огибающая ветвь – ранее имплантированный стент в п/3-с/3 проходим, в дистальной трети артерия малого диаметра (менее 2 мм), неровности контуров. ВТК – крупная, стеноз в с/3 85%. Правая коронарная артерия – в п/3 стеноз 80%, далее неровности контуров.

Заключение: многососудистое поражение коронарных артерий. Учитывая клиническую картину, данные электрокардиографии и результаты КАГ, больному показано проведение ЧКВ – баллонной ангиопластики и стентирования ПМЖВ и ВТК.

Множественные последовательные транслюминальные баллонные ангиопластики на всем протяжении ПМЖВ баллоном «Трек» 2,0×12 мм (по 18–20 атм) и

баллоном Wilma 3,50×15 (10–12 атм). Далее выполнено последовательное стентирование п/3-с/3, с/3-д/3 ПМЖВ стенками Supraflex Cxux 2,75×36 мм, 2,5×32 мм (по 16–18 атм) с постдилатацией участков перекрытия стентов.

Далее проводник проведен в дистальные отделы ВТК, выполнена баллонная вазодилатация пораженной области ВТК баллонным катетером 2,0×12 мм (16 атм). В зону остаточного стеноза ВТК позиционирован и имплантирован стент Supraflex Cxux 3,00×16 мм (18 атм). Длительность операции 1 ч 25 мин.

Лечение. Бисопролол 5 мг 2 раза в сутки, эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) 10 МЕ 2 раза в сутки подкожно, инсулин гларгин 30 Ед 1 раз в сутки ночью, соталол 160 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг, ривароксабан 20 мг, торасемид 5 мг, спиронолактон 25 мг, эмпаглифлозин 25 мг, АСК 250 мг однократно перед проведением ЧКВ, клопидогрел 600 мг однократно с последующим переходом на 75 мг/сут, во время ЧКВ гепарин натрия 15 000 МЕ внутривенно, натрия хлорид 1000 мл внутривенно.

На фоне лечения отмечается положительная динамика в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, уменьшения одышки, нормализации АД, нормосистолии.

Пациент выписан на амбулаторное лечение с *диагнозом*: ИБС, нестабильная стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз (острый ИМ, 2012 г.). КАГ со стентированием коронарных артерий от 2012, 2013 г. КАГ от 07.06.2022 со стентированием ПМЖВ и ВТК.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 120–129/70–79 мм рт. ст.

Осложнения основного заболевания: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4 балла. Хроническая сердечная недостаточность 2А, 3 функциональный класс по NYHA.

Сопутствующие заболевания: СД 2. Диабетическая макро- и микроангиопатия. Диабетическая полиневропатия, дистальная форма, сенсорный тип. Целевой уровень гликированного гемоглобина <7,0%.

Пациент 08.10.2022 был осмотрен сотрудниками кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. На момент осмотра активных жалоб нет, периодически возникает одышка при быстрой ходьбе. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, без видимых патологических явлений. Отеков голеней и стоп нет. При аускультации дыхание в легких жесткое, хрипов нет. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 90 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст.

Оценка кровотечений проведена ретроспективно за 17 нед на 1-м визите, а затем через 4, 8, 12 и 16 нед на 2, 3, 4 и 5-м визитах соответственно. В анамнезе у паци-

ента на фоне приема антитромботических ЛС возникали носовые кровотечения и синяки <1 см в диаметре. В ходе наблюдения пациента также беспокоили носовые кровотечения длительностью <10 мин и кровотечения из мелких ран, продолжающиеся более 5 мин. Все эпизоды кровотечений не потребовали медицинского вмешательства и отмены ЛС.

По результатам выполненного фармакогенетического тестирования было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа ТТ по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GG по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Соответственно, фенотипический статус пациента по метаболизирующей активности CYP2C19 соответствовал варианту «сверхбыстрый метаболитатор» [12].

Обсуждение

У пациентов с ОКС наличие сопутствующих заболеваний повышает риск развития кровотечений и затрудняет стратификацию риска [13]. Так, например, СД 2, которым страдает описанный пациент, является широко известным фактором риска развития сосудистых заболеваний, повышая риск рестеноза и тромбоза стента у пациентов после ЧКВ со стентированием [14].

В настоящее время не разработано единой общепризнанной шкалы для оценки риска геморрагических осложнений, рекомендованной для пациентов с ФП, перенесших ОКС. Согласно действующим клиническим рекомендациям [15], в данной популяции возможно использование шкал HAS-BLED [16] и ABC [15]. Оцениваемые критерии риска кровотечений в этих двух шкалах несколько разнятся, но в целом включают сопутствующие заболевания, лабораторные показатели, возраст, наличие кровотечений в анамнезе, прием некоторых ЛС, алкоголя, генетические факторы. Чаще всего для оценки прогноза кровотечений у пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянты, и у пациентов с ФП после ЧКВ используют шкалу HAS-BLED [16]. Согласно оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED, данный пациент имеет 1 балл, т.е. риск кровотечений у него следует расценивать как низкий [16].

Необходимо отметить, что параметры, повышающие риск ишемических событий в используемых шкалах, нередко являются факторами, повышающими одновременно и риск кровотечений. Таким образом, практическое значение используемых прогностических шкал не всегда однозначно, поскольку, с одной стороны, пациент нуждается в агрессивном лечении, а с другой – риски осложнений порой перевешивают положительный эффект принимаемой терапии [17], что ограничивает лечащего врача в использовании рутинного лечения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям [15], о наличии высокого геморрагического риска свидетельствует наличие внутричерепного кровоизлияния или ишемического инсульта в анамнезе, другой внутричерепной патологии; недавнего кровотечения из

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)/анемии вследствие потери крови из ЖКТ/другой патологии ЖКТ, повышающей риск кровотечения; печеночной недостаточности; геморрагического диатеза, коагулопатии; старческого возраста (особенно в сочетании со старческой астенией); хронической болезни почек (диализ или скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73м²). Если воспользоваться этим определением, пациент, описанный в настоящей статье, не относится к группе высокого риска развития кровотечений.

Клопидогрел является пролекарством и для проявления антиагрегантного эффекта претерпевает 2-этапное превращение в свой активный метаболит под действием ферментов цитохрома P450 (CYP). Как известно, на обоих этапах превращения существенную роль играет CYP2C19 [12]. Поскольку аллель CYP2C19*17 является аллелью с повышенной функцией, у пациентов-носителей аллели CYP2C19*17 может наблюдаться увеличение активности данного фермента и, следовательно, более выраженное ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями аллелей нормальной функции [12]. Сверхбыстрые метаболиты, к которым согласно результатам фармакогенетического тестирования относится и наш пациент, – это обладатели двух аллелей повышенной функции, что, учитывая сказанное, сопряжено с более высоким риском кровотечений [12].

Как показывает клиническая практика, при возникновении больших или жизнеугрожающих кровотечений, высоком риске кровотечений возможно проведение деэскалации АТТ без повышения риска ишемических осложнений [18]. У рассматриваемого пациента отсутствовали большие кровотечения, которые могли бы потребовать изменения принимаемого лечения. Однако клинически незначимые кровотечения нередко становятся причиной самостоятельной отмены пациентом ЛС [19]. Снижение приверженности лечению, отсутствие контроля со стороны врача ведут, в свою оче-

редь, к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе возникновению повторных ИМ [20].

Заключение

Результаты нашего исследования и описанный клинический случай подтверждают, что носительство аллели CYP2C19*17 (особенно гомозиготы), ведущей к усилению активности фермента CYP2C19, может приводить к более высокой концентрации клопидогрела в плазме крови, а следовательно – к повышению риска кровотечений. Риск геморрагических осложнений статистически значимо выше при приеме нескольких антитромботических ЛС, что диктует врачу-клиницисту необходимость использования персонализированного подхода с целью устранения потенциальных осложнений и указывает на необходимость внедрения фармакогенетического анализа в клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источник финансирования. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России. Тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы под повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР №124021200054-3).

Funding. The study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation. State assignment “Development of the pharmacogenetic test system aimed to improve efficacy and safety of drug therapy in patients with cardiovascular and psychiatric disorders” (R&D project No. 124021200054-3).

Дополнительная информация. Публикация статьи осуществляется в рамках диссертационной работы В.А. Де: «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий».

Further details. The paper is published as part of the dissertation by V.A. De: “Antithrombotic therapy personalization in patients with coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation”.

Литература / References

- Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М., 2023. Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A. and others. Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Moscow, 2023 (in Russian).
- Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». 2023. Clinical guidelines «Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram». 2023 (in Russian).
- Dohi T, Maehara A, Witzensbichler B et al. Etiology, Frequency, and Clinical Outcomes of Myocardial Infarction After Successful Drug-Eluting Stent Implantation: Two-Year Follow-Up From the ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(12):e002447. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002447
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29-322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
- Lee SH, Jeong MH, Ahn JH et al. Predictors of recurrent acute myocardial infarction despite successful percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2022;37(4):777-85. DOI: 10.3904/kjim.2021.427
- Kikkert WJ, Zwinderman AH, Vis MM et al. Timing of mortality after severe bleeding and recurrent myocardial infarction in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(4):391-8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000425
- Hwang YJ, Chang HY, Metkus T et al. Risk of Major Bleeding Associated with Concomitant Direct-Acting Oral Anticoagulant and Clopidogrel Use: A Retrospective Cohort Study. *Drug Saf* 2024;47(3):251-60. DOI: 10.1007/s40264-023-01388-z
- 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
- Sychev D.A., Shprakh V.V., Kitaeva E.Yu., Mirzaev K.B. Polymorphism of the CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in clopidogrel activity in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic as-

- pects. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(3): 79-84. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-79-84 (in Russian).
10. Yi X, Wang Y, Lin J et al. Interaction of CYP2C19, P2Y12, and GPIIIa Variants Associates With Efficacy of Clopidogrel and Adverse Events on Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(7):761-8. DOI: 10.1177/1076029616648408
 11. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4(4):766-73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x
 12. 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
 13. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116(24):2793-801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694273
 14. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin* 2014;32(3):439-55. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.001
 15. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Минздрав России. 2020.
- Clinical guidelines «Atrial fibrillation and flutter in adults». Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian).
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
 17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125(19):2298-307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079
 18. Winter MP, von Lewinski D, Wallner M, et al. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS – SWITCH study. *Sci Rep* 2019;9(1):8194. DOI: 10.1038/s41598-019-44673-7
 19. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382(9906):1714-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
 20. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155-66. DOI: 10.1056/NEJMo1409312

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Де Валерия Анатольевна – аспирантка каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X; SPIN-код: 1817-6115

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN-код: 9212-6010

Мирзаев Карин Бадавиевич – д-р мед. наук, доц., проректор по научной работе и инновациям, дир. НИИ молекулярной и персонализированной медицины, проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: karino5doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN-код: 8308-7599

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. отд. предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499; SPIN-код: 1727-2158

Коник Валерий Анатольевич – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». E-mail: dockonik@yahoo.com; ORCID: 0009-0001-2306-1565

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала, И.О. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN-код: 4525-7556

Поступила в редакцию: 01.10.2024

Поступила после рецензирования: 15.10.2024

Принята к публикации: 17.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeria A. De – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X; SPIN code: 1817-6115

Alexey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN code: 9212-6010

Karin B. Mirzaev – D. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: karino5doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9307-4994; SPIN code: 8308-7599

Sherzod P. Abdullayev – Cand. Sci. (Biol.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499; SPIN code: 1727-2158

Valeriy A. Konik – Head of Intensive Care Unit, Inozemtsev Moscow City Clinical Hospital. E-mail: dockonik@yahoo.com; ORCID: 0009-0001-2306-1565

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Dmitry A. Sychev – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Acting Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4496-3680; SPIN code: 4525-7556

Received: 01.10.2024

Revised: 15.10.2024

Accepted: 17.10.2024