

Д.Д. ВАЛЕЕВА, Р.А. ГАЛЯВИ, Р.Ш. МИННЕТДИНОВ, А.С. ГАЛЯВИЧ

Казанский государственный медицинский университет,
Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

УДК 616-005.8:616.225

Полиморфизм гена AVSV1 у больных инфарктом миокарда, принимающих клопидогрел

Валеева Динара Дамировна

старший лаборант кафедры факультетской терапии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 291-10-43, e-mail: galyavich@inbox.ru

Для изучения влияния генотипов AVSV1 на прогноз пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) обследованы и наблюдались в течение 12 месяцев 96 человек с верифицированным ИМ. Все пациенты принимали клопидогрел во время стационарного лечения и после выписки. Конечными точками наблюдения были сердечно-сосудистые события (смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Установлена частота генотипов: СТ — 68,8%, ТТ — 31,2%. В группе с генотипом СТ было 5 сердечно-сосудистых событий (7,6%): 3 случая нестабильной стенокардии, 2 случая инфаркта миокарда. В группе с генотипом ТТ было 2 события (6,7%) — инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Наличие ТТ генотипа не оказывает влияния на исходы после ИМ у пациентов, принимающих клопидогрел.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, генотип AVSV1, исходы.

D.D. VALEEVA, R.A. GALYAVI, R.S. MINNETDINOV, A.S. GALYAVICH

Kazan State Medical University,
Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

AVSV1 gene polymorphism in myocardial infarction patients receiving clopidogrel

To study the effect of genotype AVSV1 on the prognosis of patients after myocardial infarction (MI) were examined and followed for 12 months, 96 people with verified MI. All patients received clopidogrel during hospitalization and after discharge. The final observation points were cardiovascular events (death, myocardial infarction, unstable angina). The frequency of genotypes: ST — 68.8%, TT — 31.2%. In the group with genotype CT were 5 cardiovascular events (7.6%): 3 cases of unstable angina, 2 cases of myocardial infarction. In the group with the TT genotype had two events (6.7%) — myocardial infarction and unstable angina. The presence of the TT genotype has no effect on outcomes after myocardial infarction in patients taking clopidogrel.

Keywords: myocardial infarction, clopidogrel, genotype AVSV1, outcomes.

Кишечный транспортер П-гликопротеин кодируется геномом AVSV1 (MDR1). Изменчивость данного гена может приводить к изменению биодоступности клопидогрела [1]. Целью нашего исследования было изучение влияния генотипов AVSV1 на прогноз у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в течение 12 месяцев, принимающих клопидогрел.

Методы

В исследование были включены 96 пациентов в возрасте от 41 до 79 лет с верифицированным диагнозом «инфаркт миокар-

да» (ИМ). Диагноз устанавливался на основании клинической картины, типичных изменений ЭКГ, динамики маркеров некроза миокарда (тропонин I). Всем больным была проведена коронарная ангиография. Проводилось стандартное лечение инфаркта миокарда, включая стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии.

Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенных из венозной крови сорбентным методом. С3435Т полиморфизм (rs1045642) гена AVSV1 (MDR1) определяли методом полимеразной цепной ре-



Таблица 1.

Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики больных с генотипами СТ и ТТ в зависимости от вида инфаркта миокарда

| Показатель | Генотип СТ (66 чел.) | | Генотип ТТ (30 чел.) | |
|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | ИМ с зубцом Q (n=38) | ИМ без зубца Q (n=28) | ИМ с зубцом Q (n=21) | ИМ без зубца Q (n=9) |
| Возраст, лет | 59,5±9,7 | 63,3±8,9 | 62±10,2 | 60,7±9,3 |
| САД, мм рт. ст. | 123,9±7,9 | 120,9±9,5 | 119,1±8,7 | 121,7±7,5 |
| ДАД, мм рт. ст. | 81,1±6,6 | 78,4±7,5 | 77,6±7,2 | 78,3±7,1 |
| ЧСС, уд/мин | 72,5±6,7 | 69,3±6,8 | 72±5,9 | 70,1±8,1 |
| ИМТ | 27,2±4,4 | 28,4±4,8 | 28,5±13,6 | 27,3±5,4 |
| ОХ, ммоль/л | 5,5±1,2 | 5,2±1,1 | 5,4±1,2 | 4,8±0,9 |
| Х-ЛНП, ммоль/л | 3,6±1,2 | 3,5±1,0 | 3,7±1,1 | 2,9±0,9 |
| ТГ, ммоль/л | 1,7±1,1 | 1,6±0,7 | 1,3±0,6 | 1,8±0,6* |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,5±2,0 | 7,1±2,6 | 8,6±3,6 | 5,5±0,6* |
| АлТ, ед. | 31,3±13,9 | 33,8±17,1 | 33,4±22,2 | 31,6±15,8 |
| АсТ, ед. | 53,4±54,5 | 32,4±22,9* | 49±41,1 | 22,1±7,7* |
| Креатинин, мкмоль/л | 89,9±18,7 | 95±14,2 | 86,3±90,4 | 14,7± |
| АЧТВ, с | 78,1±71,3 | 55,7±48 | 107,3±74,9 | 46,6±62* |
| ФВ ЛЖ, % | 48,6±7,3 | 53,1±8,0* | 48,4±6,6 | 51±13,1 |

Примечание. САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — число сердечных сокращений, ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, Х-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлТ — аланиновая трансаминаза, АсТ — аспарагиновая трансаминаза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. * — $p < 0,05$ (в сравнении со столбцом, расположенным левее)

акции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы (прямой праймер: 5'-GATCTGTGAACCTCTTGTTCATCA-3', обратный праймер: 5'-GAAGAGAGACTTACATTTAGGC-3' («Литех», Россия) [2]. Анализ длин рестрикционных продуктов проводился электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете. Генотипу ТТ соответствовали нерестрицированные фрагменты длиной 244 пар оснований, генотипу СТ — три фрагмента длиной 244, 172 и 72 пары оснований.

При выписке из стационара всем пациентам назначалось общепринятое лечение, включавшее антиагреганты (клопидогрел в дозе 75 мг в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки), статины (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг в сутки), а также ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Через 12 месяцев определялась конечная точка — смертельный исход по сердечно-сосудистой причине, повторный инфаркт миокарда, повторную госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, тромбоза или стеноза стентов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Excel 7.0 с использованием пакета программ GraphPadInStat 3.0. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический тест Mann — Whitney. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — выборочное стандартное отклонение. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Частота генотипа ABCB1 СТ среди обследованных пациентов составила 68,8% (66 человек), генотипа ТТ — 31,2% (30 человек).

Через 12 месяцев после выписки из стационара среди 66 пациентов с генотипом СТ было зарегистрировано 5 первичных конечных точек (7,6%): 2 случая инфаркта миокарда, 3 случая нестабильной стенокардии. Среди 30 пациентов с генотипом ТТ были зарегистрированы 2 конечные точки (6,7%) — 1 случай инфаркта миокарда, 1 случай нестабильной стенокардии.

В последующем анализ проводили в зависимости от вида ИМ. Все пациенты были разделены на 2 группы — ИМ с подъемом сегмента ST (59 чел.) и без подъема сегмента ST (37 чел.). Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики пациентов этих двух групп в зависимости от вида инфаркта миокарда приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы, группы с генотипом СТ в зависимости от вида инфаркта миокарда не различались по большинству показателей, за исключением более низкой фракции выброса левого желудочка в подгруппе ИМ с подъемом сегмента ST. Группы с генотипом ТТ в зависимости от вида инфаркта миокарда также не различались по большинству показателей, за исключением более высоких показателей уровней глюкозы, АсТ и АЧТВ в подгруппе ИМ с подъемом сегмента ST.

В группе больных с ИМ с подъемом сегмента ST (59 чел.) было зарегистрировано 5 первичных конечных точек — 3 случая инфаркта миокарда и 2 случая нестабильной стенокардии. Из них у больных с генотипом ТТ зарегистрированы 2 первичные конечные точки — ИМ и нестабильная стенокардия. У больных с генотипом СТ были зарегистрированы 3 первичные конечные точки — 2 случая ИМ и 1 случай нестабильной стенокардии. В группе больных ИМ без подъема сегмента ST (37 чел.) были 2 первичные конечные точки — 2 случая нестабильной стенокардии. В обоих случаях это были пациенты с генотипами СТ. Ни в группе больных с ИМ с подъемом сегмента ST, ни в группе больных с ИМ без подъема сегмента

ST в течение 12 месяцев летальных исходов зарегистрировано не было.

Обсуждение

Влияние генотипа ABCB1 на эффект клопидогрела изучалось рядом авторов. Taubert D. с соавт. [1] оценивали П-гликопротеин-опосредованный транспорт клопидогрела экспериментально, используя специальную методику (клетки Caco-2). Ингибция активности П-гликопротеина различными модуляторами увеличивала поток клопидогрела через монослой клеток Caco-2 в 5-9 раз, внутриклеточную аккумуляцию в 2,5 раза и снижала выход клопидогрела. Далее у 60 пациентов с ИБС с проведением стентирования коронарных артерий определяли корреляцию между уровнем клопидогрела в плазме крови и его активного метаболита и генотипом MDR1. Использовались нагрузочные дозы клопидогрела 300, 600 и 900 мг. В группах пациентов, принимавших 300 и 600 мг клопидогрела, пик концентрации клопидогрела в плазме и площадь под кривой «концентрация в плазме-время» у лиц гомозигот MDR1 3435T были ниже, чем у лиц с генотипами 3435C/T и 3435C/C. Авторы заключили, что всасывание клопидогрела и образование его активного метаболита зависят от генотипа MDR1 C3435T.

В другом исследовании [3] было проведено генотипирование 293 здоровых добровольцев, у которых определяли ингибцию тромбоцитов при лечении клопидогрелем или прасугрелем, а также 2932 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включенных в исследование TRITON-TIMI 38. Были получены следующие результаты: гомозиготы по 3435 T аллелю (14% здоровых добровольцев) имели абсолютное снижение агрегации тромбоцитов после нагрузочной дозы клопидогрела, которое было на 6,8% ниже (т.е. менее выраженная ингибция тромбоцитов), чем у лиц с CC или CT ($p=0,019$). У пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, гомозигот по TT (27% от всех), риск первичной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или мозгового инсульта в сравнении с CC/CT пациентами был на 72% выше ($p=0,002$). Следует отметить, что у пациентов, получавших прасугрел, гомозигот по TT, была выявлена только тенденция к увеличению первичной конечной точки. Исследователи пришли к выводу, что ABCB1 генотипирование может выявлять лиц, которые менее защищены от повторных ишемических событий при лечении тиенопиридинами.

В исследовании Simon T. с соавт. [4] у 2208 пациентов с ИМ были оценены варианты генов, влияющих на всасывание клопидогрела (ABCB1), его метаболизм в печени (CYP3A5 и CYP2C19) и биологическую активность (P2RY12 и ITGB3), на риск смерти по разным причинам, нефатальный мозговой инсульт или ИМ в течение 1 года наблюдения. Было зарегистрировано 225 случаев смерти, ИМ или мозгового инсульта — 94 случаев. Полиморфизмы CYP3A5, P2RY12 или ITGB3 не были связаны с риском возникновения неблагоприятных исходов. Пациенты с двумя вариантами аллеля ABCB1 (TT) имели большее число событий в течение 1 года, чем пациенты с генотипом CC (дикий тип) (15,5% против 10,7%). Наличие как минимум одного вариантного аллеля ABCB1 ассоциировалось с высоким риском первичных сердечно-сосудистых событий, в то время как вариантная аллель ABCB1 не имела независимого эффекта.

В исследовании Angiolillo D. с соавт. [5] было показано, что фармакодинамическая разница ассоциирована с генотипом MDR1 C1236T (rs1128503) после высокой дозы (600 мг) клопидогрела, но не после стандартной нагрузочной дозы (300 мг). Данный факт может говорить о том, что возможность всасывания более значительных концентраций клопидогрела колеблется у различных людей и может быть генетически

детерминирована.

Вместе с тем данные по взаимоотношениям между ABCB1 C3435T и экспрессией П-гликопротеина остаются противоречивыми [6-10]. Расхождения в эффектах C3435T могут отражать различия в частоте полиморфизма ABCB1 среди этнических групп [11], комплексе эффектов разных полиморфизмов в одном и том же гене внутри гаплотипа [12] или смешанных факторах внешней среды.

В нашем исследовании частота измененного генотипа TT составила 31,2%. Число первичных конечных точек, включавших инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, смерть, достоверно не отличалось в зависимости от генотипа TT или CT. Эта особенность не была обнаружена также при разных видах инфаркта миокарда — с подъемом сегмента ST или без такового. Обнаруженные нами факты (российские пациенты) важны как с медицинской, так и с экономической точек зрения, так как подвергают сомнению необходимость проведения генотипирования больных ИМ с целью выявления эффективности клопидогрела.

Выводы

1. У 31,2% пациентов с ИМ имеется генотип ABCB1 со сниженной функцией (TT).
2. Наличие TT генотипа не оказывает влияния на исходы после ИМ у пациентов, принимающих клопидогрел.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption // *Clin Pharmacol Ther.* — 2006. — V. 80. — P. 486-501.
2. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H.P., Brockmüller J., Johné A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — V. 97. — P. 3473-3478.
3. Mega J., Close S., Wiviott S. et al. ABCB1 genetic variants, pharmacodynamics response and cardiovascular outcomes following treatment with clopidogrel and prasugrel // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — V. 55. — P. A113.
4. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N Engl J Med.* — 2009. — V. 360. — P. 363-375.
5. Angiolillo D., Bernardo E., Trabetti E. et al. Role of the C1236T rs1128503 polymorphism of the MDR-1 gene on clopidogrel responsiveness (abstr) // *J Am Coll Cardiol.* — 2008. — Suppl 51. — P. A301.
6. Gerloff T., Schaefer M., Johné A. et al. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males // *Br J Clin Pharmacol.* — 2002. — V. 54. — P. 610-616.
7. Moriya Y., Nakamura T., Horinouchi M. et al. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Biol Pharm Bull.* — 2002. — V. 25. — P. 1356-1359.
8. Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M. et al. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Clin Pharmacol Ther.* — 2002. — V. 71. — P. 297-303.
9. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin Pharmacol Ther.* — 2004. — V. 75. — P. 13-33.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru