

Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая

Мария Александровна Андреевна^{1*}, Карин Бадавиевич Мирзаев¹,
Дмитрий Алексеевич Сычев¹, Кристина Анатольевна Рыжикова¹,
Александр Владимирович Покровский², Александр Феликсович Харазов²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Институт хирургии им. А. В. Вишневского
Россия, 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., 27

Рассмотренный клинический случай сочетания мультифокального атеросклеротического поражения сосудистого русла с сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени демонстрирует сочетание поливалентных факторов риска резистентности к дезагрегантной терапии клопидогрелом. Снижение эффективности продолжительной терапии ингибитором P2Y₁₂ клинически проявлялось повторными тромботическими событиями и подтверждено лабораторно с применением тест-системы VerifyNow P2Y₁₂ Assay в виде низкого процента ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Нами установлены вероятные генетические предикторы снижения эффективности антиагрегантной терапии у данного пациента, а именно – носительство полиморфных маркеров генов *ABCB1 CT*, *CES1 CA* и *CYP3A4*22 CT*, определяющих снижение абсорбции, избыточный гидролиз препарата и снижение активности изоферментов и транспортеров, что приводит к нарушению процесса образования активного метаболита клопидогрела. Продемонстрирован потенциальный вклад печеночной дисфункции в снижение антиагрегантного эффекта ингибитора P2Y₁₂. Также рассмотрен вариант лекарственного взаимодействия клопидогрела и ингибитора/субстрата P450 CYP2C19 – омепразола, сопровождающегося снижением эффективности дезагрегантной терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, фармакогенетика, клопидогрел, ингибитор P2Y₁₂, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, CES1.

Для цитирования: Андреевна М.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Рыжикова К.А., Покровский А.В., Харазов А.Ф. Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):699-702. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-699-702

Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Clopidogrel Insufficiency in a Patient with Atherosclerosis Obliterans of the Lower Extremities: Clinical Case

Maria A. Andreyanova^{1*}, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev¹, Kristina A. Ryzhikova¹, Alexander V. Pokrovsky², Alexander F. Kharazov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
Bolshaya Serpuhovskaya ul. 27, Moscow, 117997 Russia

The considered clinical case of combination of multifocal atherosclerotic vascular lesion with type 2 diabetes mellitus and liver fibrosis demonstrates a combination of polyvalent risk factors for resistance to antiplatelet therapy with clopidogrel. The decrease in the effectiveness of prolonged therapy with P2Y₁₂ inhibitor was clinically manifested by repeated thrombotic events and was confirmed by laboratorial VerifyNow P2Y₁₂ Assay test system as a low percentage of inhibition of ADP-induced platelet aggregation. We established probable genetic predictors of the decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy in this patient, namely, the carriage of polymorphic markers of the *ABCB1 CT*, *CES1 CA* and *CYP3A4*22 CT* genes that determine the decrease in absorption, excessive hydrolysis of the drug and reduced activity of isoenzymes and transporters, that leads to disorders of active clopidogrel metabolite formation. A potential contribution of hepatic dysfunction to reduction in antiaggregant effect of P2Y₁₂ inhibitor was demonstrated. Variant of drug interaction of clopidogrel and an inhibitor/substrate of P450 CYP2C19 – omeprazole, accompanied by a decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy, was also considered.

Keywords: atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, pharmacogenetics, clopidogrel, P2Y₁₂ inhibitor, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, CES1.

For citation: Andreyanova M.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Pokrovsky A.V., Kharazov A.F. Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Clopidogrel Insufficiency in a Patient with Atherosclerosis Obliterans of the Lower Extremities: Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):699-702. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-699-702

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

Received / Поступила: 07.06.2018

Accepted / Принята в печать: 08.10.2018

Введение

Атеросклероз артерий нижних конечностей представляет глобальную проблему в связи с высокой распространенностью в популяции (до 12%) и сочетанием с множественной сопутствующей соматической патологией, в том числе, с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом 2 типа [1,2]. Основу патогенетической терапии облитерирующих заболеваний артерий составляют антиагрегантные препараты, которые служат для замедления прогрессирования атеросклероза, снижения частоты рестенозов, больших ампутаций и кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть (IA) [2].

Как было показано, полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-переносчики клопидогрела, включая *CYP2C19*2 (681G>A)*, *CYP2C19*3 (636G>A)*, *CYP2C19*17 (C-806T)*, *ABCB1 (C3435T)*, *CES1 (C-33A,rs2244613)*, *CYP3A5 (A6986G)*, *CYP3A4*22 C>T intron 6*, могут оказывать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений, что приводит к нарушению образования активных метаболитов клопидогрела [3-5] и сопровождается высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (OPT) [5,6]. Высокая OPT (VerifyNow PRU > 208) достоверно ассоциирована с повышением риска тромбозов и рестенозов.

Клинический случай

Пациент А., 55 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИХВ им. Вишневого 15.06.2017 г. с жалобами на перемежающую хромоту (дистанция безболевого ходьбы – 100 м в летнее время года, 40 м – в зимнее), ощущение онемения и парестезии в нижних конечностях. Из анамнеза известно, что в 2010 г. впервые возникли боли в нижних конечностях при физической нагрузке (ходьба на расстояние более 300 м). За медицинской помощью не обращался до 2012 г., когда в ходе обследования (ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, коронароангиография) был диагностирован мультифокальный атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий, многососудистым поражением коронарных артерий, артерий нижних конечностей. В течение последующих трех лет получал медикаментозную терапию (деагрегантные, гиполипидемические препараты, ангиопротекторы, метаболические средства) без значимого клинического эффекта. В 2015 г. в связи с сокращением дистанции безболевого ходьбы до 20 м выполнено наружноподвздошно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава справа реверсированной аутовеной. Со времени оперативного вмешательства постоянно принимает клопидо-

грел 75 мг/сут. С целью динамического контроля с интервалом в 6 мес выполнялось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. По данным исследования от 19.06.2017 визуализировано атеросклеротическое поражение аорты, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей, справа – состояние после бедренно-подколенного протезирования выше щели коленного сустава аутовеной со стенозом аутовены в области проксимального анастомоза более 75%. По данным ангиографии артерий нижних конечностей от 20.06.2017: справа – стеноз проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии составил 90%. В отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИХ им. Вишневого 20.06.2017 под местной анестезией выполнено эндоваскулярное вмешательство: стентирование проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии справа стентом SCUBA 6,0×30 мм. После вмешательства сохраняется ишемия левой нижней конечности 2б стадии. Дистанция безболевого ходьбы составляет 200 м. Графическое отображение анамнеза заболевания представлено на рис. 1.

Коморбидность пациента обусловлена наличием сопутствующих заболеваний: сахарного диабета 2 типа (диагностирован в 2012 г.), многососудистого поражения коронарного русла, гипертонической болезни, церебрального атеросклероза, хронического вирусного гепатита «С» с эластометрическими признаками фиброза печени после курса интерферонотерапии в 2014 г.

Пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Status localis: нижние конечности прохладные, болевая и температурная чувствительность снижены. Пульсация артерий тыла стоп резко ослаблена на обеих конечностях, справа – более четкая. На правой нижней конечности от уровня паха до нижней трети голени наложена асептическая повязка. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) справа=0,96, ЛПИ слева=0,77.

Самочувствие больного оценено с применением визуальной аналоговой шкалы, и составляет 60 баллов. Лабораторные данные: умеренный лейкоцитоз ($9,63 \times 10^9$ /л), ускорение СОЭ до 23 мм/ч, гиперфибриногенемия 4,2 г/л, гипергликемия (8,23 ммоль/л), дислипидемия, азотемия (креатинин 122 мкмоль/л, мочевины 6,15 мкмоль/л), цитолиз (АСТ 42 Е/л, АЛТ 64 Е/л).

Таким образом, с учетом анамнестических, объективных и параклинических данных установлен клинический диагноз: мультифокальный атеросклероз. Стеноз брахиоцефальных артерий. Стентирование правой внутренней сонной артерии, каротидная эндартерэктомия слева (2013 г.). ИБС: коронарный ате-

Predictors of Clopidogrel Insufficiency
Предикторы низкой эффективности клопидогрела

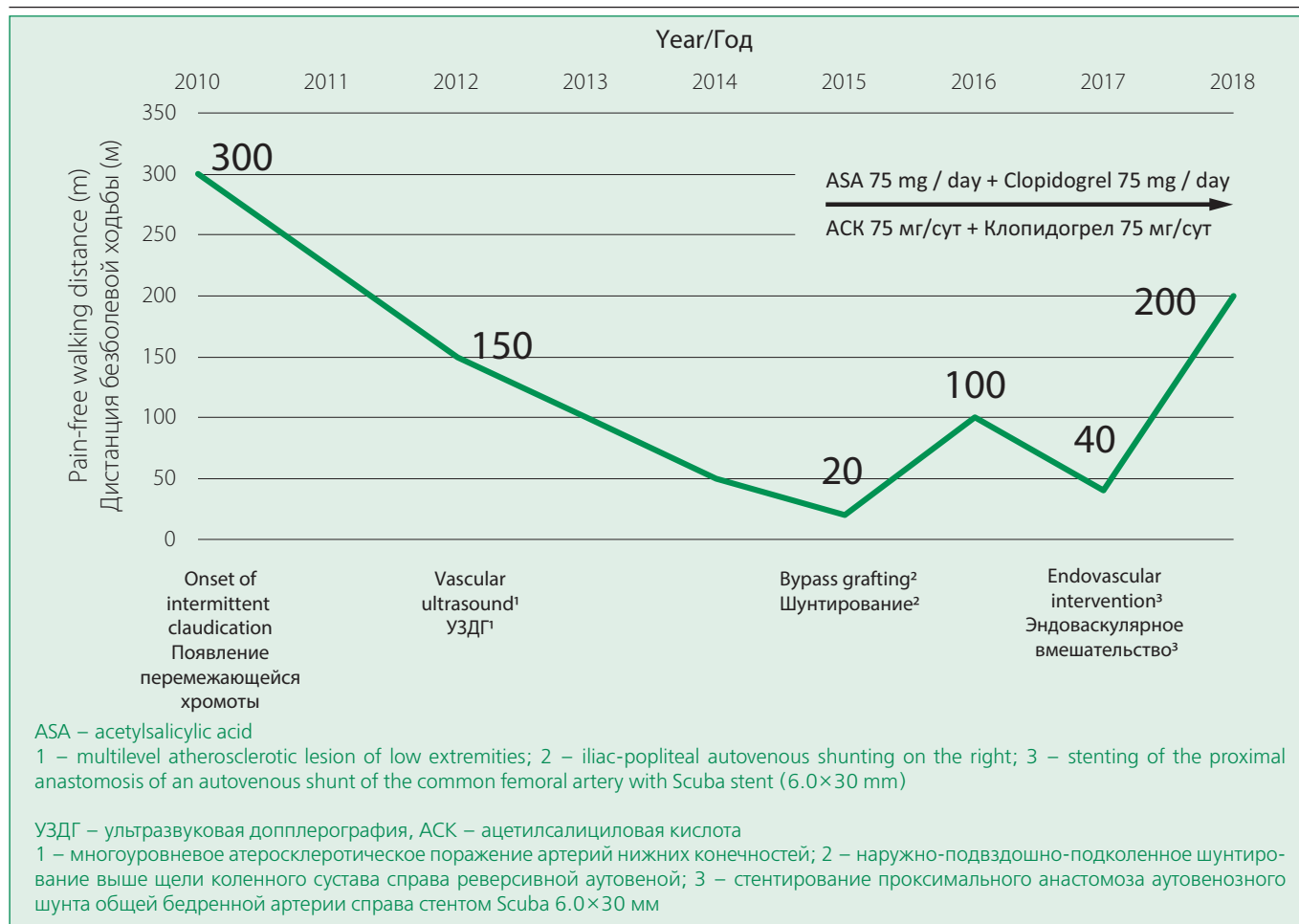


Figure 1. Anamnesis of the disease
Рисунок 1. Анамнез заболевания

росклероз. Безболевая ишемия миокарда. Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии 2 градации по Lown. Маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, заднебоковой ветви 1, заднебоковой ветви 2 (2013 г.), чрескожное коронарное вмешательство со стентированием огибающей ветви, ветви тупого края и правой коронарной артерии (в 2016 и 2017 гг.). Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая степень АГ 1, риск ССО 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность I стадии. Ожирение 1 степени (индекс массы тела 30,7 кг/м²). Хроническая болезнь почек 3а стадии сложного генеза (скорость клубочковой фильтрации 57 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI). Атеросклероз артерий нижних конечностей, наружноподвздошно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава справа реверсированной аутовеной (2015 г.). Стеноз аутовены в области проксимального анастомоза более 75%. Стентирование проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии справа стентом SCUBA 6,0×30 мм 20.06.2017 г. Хроническая ишемия нижних конечностей IIб стадии. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень НвА1с < 7,5%, субкомпенсация. Хро-

нический вирусный гепатит С, состояние после интерферонотерапии, минимальной активности с исходом в умеренно выраженный фиброз печени.

Пациент получает двойную дезагрегантную терапию препаратом ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут и оригинальным препаратом клопидогрела в дозе 75 мг/сут. По поводу сопутствующей патологии осуществляется терапия следующими лекарственными средствами: соталола гидрохлорид 40 мг/сут, лозартан 50 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут, омепразол 20 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, вилдаглиптин 50 мг/сут.

Пациенту проведена оценка ОПТ на фоне дезагрегантной терапии ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов клопидогрелом с использованием устройства VerifyNow P2Y₁₂ Assay (США). При исследовании агрегации тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом от 21.06.2017 г.: PRU (Platelet Reactivity Units)=156, PI (platelet inhibition)=12% – отсутствие высокого риска тромботических осложнений при относительно невысоком проценте ингибирования агрегации тромбоцитов. Было выполнено генотипирование с использованием CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) методом полимеразной-цепной реакции в реальном времени (Real-Time

PCR) по следующим полиморфным маркерам: CYP2C19*2 (681G>A), CYP2C19*3 (636G>A), CYP2C19*17 (C-806T), ABCB1 (C3435T), CES1 (C-33A,rs2244613), CYP3A5 (A6986G), CYP3A4*22 C>T intron 6. Фармакогенетическое исследование представлялось актуальным в связи с наличием у коморбидного пациента с многососудистым поражением и множественными факторами риска сердечно-сосудистых событий рецидивирующих тромбозов и случаями рестенозов на фоне рациональной дезагрегантной терапии, а также наличием печеночной дисфункции.

По результатам фармакогенетического тестирования выявлено носительство следующих генотипов: CYP2C19*2 (681G>A) GG, CYP2C19*3 (636G>A) GG, CYP2C19*17 (C-806T) CT, ABCB1 (C3435T) CT, CES1 (C-33A, rs2244613) CA, CYP3A5 (A6986G) GG, CYP3A4*22 C>T intron 6 CT.

Заключение

Представленный пациент с мультифокальным атеросклеротическим поражением артериального русла, сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени продемонстрировал невысокий процент ингибирования агрегации тромбоцитов (12% по данным VerifyNow) и, как следствие, повторные тромботические события на фоне терапии оригинальным препаратом клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Нами установлены вероятные генетические предикторы снижения эффектив-

ности антиагрегантной терапии ингибитором P2Y₁₂, а именно – носительство полиморфизмов генов ABCB1 CT, CES1 CA и CYP3A4*22 CT, определяющих снижение абсорбции, избыточный гидролиз препарата, нарушения транспорта продуктов метаболизма клопидогрела и снижение эффективности окисления 2-оксоклопидогрела в цис-тиоловый метаболит. Показан потенциальный вклад печеночной дисфункции в снижении активности оригинального клопидогрела путем нарушения окислительных процессов в печени, также рассмотрен вариант межлекарственного взаимодействия ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и ингибитора P450 CYP2C19 – омепразола, сопровождающегося снижением эффективности дезагрегантной терапии. Исследование не предполагало активного медикаментозного вмешательства, однако в качестве варианта интенсификации терапии, с учетом вышеизложенных факторов, возможно рассмотрение вопроса о применении тикагрелора у данного пациента с последующей оценкой эффективности посредством агрегометрии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
2. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465-1508. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.008.
3. Diaz-Villamarin X., Dávila-Fajardo C.L., Martínez-González .L.J., et al. Genetic polymorphisms influence on the response to clopidogrel in peripheral artery disease patients following percutaneous transluminal angioplasty. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1327-38. doi:10.2217/pgs-2016-0056.
4. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokof'ev A.B. The importance of pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalizing the use of antiplatelet agents in cardiac practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;4:404-8. (In Russ.) [Mirzaev K.B., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):404-8]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-404-408.
5. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302(8):849-57. doi:10.1001/jama.2009.1232.
6. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2009;360(4):363-75. doi:10.1056/NEJMoa0808227.

About the Authors:

Maria A. Andreyanova – MD, Assistant, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Junior Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy; Leading Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Kristina A. Ryzhikova – Junior Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Alexander V. Pokrovsky – MD, PhD, Professor, Head of Department of Cardiovascular Surgery, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery

Alexander F. Kharazov – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery

Сведения об авторах:

Андреева Мария Александровна – ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., м.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; в.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Рыжикова Кристина Анатольевна – м.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Покровский Александр Владимирович – д.м.н., профессор, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Харазов Александр Феликсович – к.м.н., доцент, с.н.с., Институт хирургии им. А.В. Вишневского