



Оригинальная статья

Полиморфизм гена *CYP2C19* и его влияние на долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда

Солодун М.В.¹ • Якушин С.С.¹ • Мосейчук К.А.¹ • Филиппов Е.В.¹

Солодун Мария Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>
✉ 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (920) 634 20 55. E-mail: mariyasolodun@mail.ru

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>. E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Мосейчук Ксения Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Филиппов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>. E-mail: dr.philippov@gmail.com

Обоснование. Несмотря на достижения интервенционных и медикаментозных методов лечения, смертность после инфаркта миокарда (ИМ) остается высокой, что актуализирует поиск предикторов неблагоприятного прогноза. Установлена ассоциативная связь носительства аллелей со сниженной функциональной активностью гена *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований показано негативное влияние *2 и *3 аллельных вариантов данного полиморфного гена на течение постинфарктного периода. Однако в большинстве из них период наблюдения варьировал в диапазоне от 3 месяцев до 1 года.

Цель – оценить влияние полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3) на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. В открытое проспективное двухцентровое исследование включено 145 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST. В течение 1 года после ИМ все пациенты принимали рекомендованные для улучшения прогноза препараты – статины, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек: смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный ИМ, а также через 5 лет по достижению таких конечных точек, как общая летальность и повторный нефатальный ИМ.

Результаты. В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерли 4,8% пациентов (n=7), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% (n=12). Носители генотипов *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19* были в 3,27 раза больше

подвержены возникновению повторного ИМ в течение 1 года по сравнению с обладателями других генотипов (относительный риск 3,27; 95% доверительный интервал [1,03; 10,36], p=0,03). По истечении пятилетнего периода наблюдения данная ассоциативная связь нивелируется. Влияния изучаемых полиморфизмов на общую и сердечно-сосудистую летальность не установлено (p>0,05). За пятилетний период прослежено 107 человек. Из них умерли 14 (13,0%), еще у 15 (14,0%) пациентов произошел повторный нефатальный ИМ.

Заключение. Генотипы *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19*, ответственного за метаболизм клопидогрела, служат факторами риска неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST. В последующем влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на исходы нивелируется и не имеет ассоциативной связи с пятилетним прогнозом. Для улучшения годового прогноза ИМ с подъемом сегмента ST необходим как можно более ранний персонализированный подход к выбору антиагрегантной терапии, основанный на результатах генетического анализа по полиморфному гену *CYP2C19*.

Ключевые слова: полиморфизм, фармакогенетика, прогноз, инфаркт миокарда, ген *CYP2C19*, клопидогрел

Для цитирования: Солодун МВ, Якушин СС, Мосейчук КА, Филиппов ЕВ. Полиморфизм гена *CYP2C19* и его влияние на долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-016.

Поступила 21.04.2022; доработана 11.05.2022; принята к публикации 01.06.2022; опубликована онлайн 03.06.2022

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация



Особый интерес современной кардиологии представляет поиск факторов неблагоприятного долгосрочного прогноза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на достижения интервенционных и медикаментозных методов лечения, смертность после ИМ остается высокой. Согласно данным литературы, от 5 до 15% больных, выписавшихся из стационара после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), умирают в первый год после индексного события [1], а у 20–35% пациентов случается повторный ИМ в течение шести лет [2]. Среди причин неблагоприятного прогноза выделяют генетическую устойчивость к лекарственным препаратам, связанную с полиморфизмом некоторых генов [3, 4]. Изучается вопрос влияния полиморфизма генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику антиагрегантов, на отдаленный прогноз при ИМ, в частности *CYP2C19*. В ряде исследований установлено негативное влияние *2 и *3 аллельных вариантов данного полиморфного гена на течение постинфарктного периода. Однако в большинстве из них период наблюдения пациентов варьировал в диапазоне от 3 месяцев до 1 года. В предыдущем исследовании мы выявили трехкратное повышение риска возникновения повторного ИМ у носителей аллелей *2 и *3 гена *CYP2C19* в срок 12 месяцев после ИМпST [5]. В связи с этим представляется интересным оценить влияние указанного полиморфизма на пятилетний прогноз у пациентов после перенесенного ИМпST и сравнить полученные данные с результатами однолетнего наблюдения.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3) на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В открытое проспективное двухцентровое исследование было включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST.

Критерии включения: подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз; абсолютные противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, антиагрегантов;

прием лекарственных средств, способных вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; хроническая болезнь почек III и более высоких стадий (пациенты со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); психические заболевания; злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации в течение 1 года получали статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии. По истечении 12 месяцев клопидогрел был отменен. Остальная терапия сохранялась с возможной заменой препаратов в пределах групп и с коррекцией дозировок.

Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата SNP-ЭКСПРЕСС (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Прогноз оценивали в два этапа – спустя 12 месяцев и по истечении 5 лет по достижению конечных точек, в качестве которых были выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный ИМ для 12-месячного прогноза, а также общая летальность и повторный нефатальный ИМ для 5-летнего прогноза.

Проведение настоящей работы одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 8 ноября 2013 г. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все респонденты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании перед включением в него. Оценка достижения конечных точек при 5-летнем прогнозе проводилась с устного согласия пациента или его родственника (в случае смерти респондента) при телефонном контакте.

Статистическую обработку материала выполняли при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди – Вайнберга. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения



связи признака с неблагоприятным исходом рассматривали относительный риск и его 95% доверительный интервал. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В изучаемую выборку включено 145 пациентов, из них 106 (73,1%) мужчин и 39 (26,9%) женщин. Средний возраст респондентов составил 61,0 (8,5) года.

В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерли 4,8% пациентов ($n=7$), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% пациентов ($n=12$).

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым и 5-летним исходом ИМпСТ мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения конечных точек для различных генотипов и аллелей гена *CYP2C19*.

Приводим для наглядности в табл. 1 и 2 данные, полученные нами при оценке годового прогноза [6]. Полиморфизм гена *CYP2C19* по истечении 12 месяцев от перенесенного ИМпСТ не был ассоциирован с изменением частоты смертельных случаев от сердечно-сосудистых причин ($p > 0,05$). Однако было обнаружено влияние указанного полиморфного гена на вероятность возникновения повторного ИМ. Носительство генотипов *1*2 и *1*3 статистически значимо увеличивало риск развития повторного ИМ в 3,27 раза ($p=0,03$, 95% ДИ [1,03; 10,36]).

Обратимся к оценке пятилетнего прогноза. За этот период нам удалось получить информацию по 107 респондентам. За пятилетний период умерли 14 (13,0%) человек, еще у 15 (14,0%) пациентов произошел повторный нефатальный ИМ. Сравнительный анализ частоты встречаемости конечных точек у носителей различных генотипов по полиморфному гену *CYP2C19* приведен в табл. 3 и 4. Статистически значимых различий между носителями разной генетической информации по полиморфному гену *CYP2C19* получено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

Ассоциативная связь носительства аллелей со сниженной функциональной активностью гена *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий выявлена достаточно давно. В многочисленных исследованиях показано

Таблица 1. Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Летальный исход, абс.		Значение p	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	5	79	0,37	1,82 [0,36; 9,05]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	2	53	0,46	0,66 [0,13; 3,26]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	6	0,74	–
*1	12	211	0,28	1,96 [0,45; 8,57]
*2	2	53	0,50	0,78 [0,17; 3,17]
*3	0	18	0,41	–

Таблица 2. Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 1 года в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Инфаркт миокарда, абс.		Значение p	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	4	80	0,07	0,36 [0,12; 1,15]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	47	0,03	3,27 [1,03; 10,36]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	6	0,59	–
*1	16	207	0,21	0,60 [0,30; 1,34]
*2	6	43	0,27	0,96 [0,40; 2,79]
*3	2	16	0,45	1,37 [0,35; 5,39]

увеличение числа острых ишемических событий у носителей *2 и *3 аллелей данного полиморфизма [7, 8]. Однако сведения о времени их свершения весьма разнородны. В большинстве работ выявлено влияние аллелей – медленных метаболизаторов только на краткосрочные негативные исходы [9], реже встречаются данные о неблагоприятном отдаленном прогнозе [10]. По результатам трехлетнего наблюдения наши коллеги установили более высокий риск достижения комбинированной конечной точки, включающей инсульт, инфаркт миокарда и коронарную ангиопластику [11].

**Таблица 3.** Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 5 лет после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Летальный исход, абс.		Значение <i>p</i>	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	10	55	0,38	1,62 [0,54; 4,82]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	4	34	0,72	0,73 [0,24; 2,16]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	4	0,57	–
*1	24	144	0,32	1,64 [0,60; 4,50]
*2	4	29	0,86	0,92 [0,34; 2,46]
*3	0	13	0,15	–

Таблица 4. Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 5 лет в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Инфаркт миокарда, абс.		Значение <i>p</i>	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	7	58	0,59	0,57 [0,22; 1,44]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	30	0,39	2,08 [0,82; 5,28]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	4	0,59	–
*1	22	146	0,83	0,75 [0,36; 1,58]
*2	6	27	0,57	1,37 [0,61; 3,10]
*3	2	11	0,51	1,11 [0,30; 4,12]

В настоящем исследовании мы не обнаружили усугубления прогноза в отношении сердечно-сосудистой летальности в случае наличия полиморфизма *CYP2C19* как на протяжении 1 года наблюдения, так и при оценке пятилетнего прогноза. Вместе с тем мы установили, что носительство *1*2 и *1*3 *CYP2C19* сопряжено с возрастанием риска повторного ИМ в 3,27 раза в течение 1 года от индексного события и не увеличивает частоту возникновения повторного ИМ в пятилетнем периоде. Такие результаты можно объяснить тем, что в течение первого года после индексного события

вероятность возникновения повторных сердечно-сосудистых катастроф наиболее высока. Именно в этой связи пациентам рекомендована двойная антиагрегантная терапия. При недостаточной эффективности клопидогрела, обусловленной генетическими особенностями, наблюдается рост числа острых сердечно-сосудистых событий. После отмены клопидогрела, спустя год от ИМпST, обе группы пациентов в равной степени подвержены риску возникновения конечных точек, именно поэтому по истечении пятилетнего периода наблюдения мы не видим между ними статистически значимых различий. Следовательно, влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на частоту сердечно-сосудистых катастроф реализуется только в период терапии клопидогрелом через ослабление его терапевтического эффекта у гетерозигот *1*2 и *1*3 и не проявляется после прекращения приема препарата. Таким образом, перед назначением клопидогрела на долгосрочный прием для прогнозирования терапевтической эффективности препарата представляется целесообразным проведение фармакогенетического тестирования по полиморфному гену *CYP2C19*.

Данные, схожие с нашими, но полученные в более короткие сроки наблюдения, встречаются в литературе. Так, в одном из исследований выявлено увеличение числа острых ишемических событий, включающих смерть и нефатальный ИМ, в течение 90 дней после чрескожного коронарного вмешательства и отсутствие ассоциативной связи с этими событиями спустя 12 месяцев наблюдения у носителей двух аллелей со сниженной функциональной активностью [12]. Учитывая высокую распространенность носительства данных генотипов у больных с ишемической болезнью сердца, полученные нами результаты еще раз подчеркивают необходимость уделять пристальное внимание ведению пациентов именно в ранние сроки после перенесенного ИМ.

В настоящее время широко изучаются возможности персонализированного подхода к назначению антиагрегантов на основе фармакогенетического анализа, результаты исследований свидетельствуют о преимуществах такого подхода в отношении снижения риска тромботических осложнений и частоты кровотечений [13, 14]. На основании данных нашего исследования можно также постулировать необходимость персонализированного подхода к назначению антиагрегантов в течение первого года с целью повышения эффективности фармакотерапии ИМпST.



Заключение

Генотипы *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19*, ответственного за метаболизм клопидогрела, служат факторами риска неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМпСТ, что выражается в увеличении частоты возникновения случаев повторного нефатального ИМ. В последующем влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на исходы нивелируется и не имеет

ассоциативной связи с пятилетним прогнозом. Таким образом, для улучшения годового прогноза ИМпСТ необходим как можно более ранний персонализированный подход к выбору антиагрегантной терапии, основанный на результатах генетического анализа по полиморфному гену *CYP2C19*, поскольку именно в этот период вероятность неблагоприятного исхода наиболее высока. ®

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.В. Солодун – разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание

и редактирование текста; С.С. Якушин – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.А. Мосейчук – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов; Е.В. Филиппов – концепция и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2008;51(2):210–247. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.001.
2. Шпектор АВ, Васильева ЕЮ. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014;(2):71–80. [Shpektor AV, Vasilieva EYu. [Secondary prevention of myocardial infarction: state of art]. Creative Cardiology. 2014;(2):71–80. Russian.]
3. Joob B, Wiwanitkit V. CYP2C19*2 polymorphism and clopidogrel resistance. Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):544. doi: 10.24875/ACM.20000396.
4. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, Goodman SG, Weinshilboum RM, Wang L, Baudhuin LM, Lerman A, Hasan A, Iturriaga E, Fu YP, Geller N, Bailey K, Farkouh ME. Clopidogrel Pharmacogenetics. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
5. Солодун МВ, Аксентьев СБ, Никифоров АА, Селезнев СВ, Якушин СС. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):31–36. [Solodun MV, Aksent'ev SB, Nikiforov AA, Seleznev SV, Yakushin SS. [Evaluation of the influence of genetic factors on long-term prognosis in patients with myocardial infarction]. Clinical Pharmacology and Therapy. 2016;25(3):31–36. Russian.]
6. Солодун МВ, Якушин СС. Предикторы долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда: фокус на фармакогенетику. Архив внутренней медицины. 2016;6(2):51–54. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54. [Solodun MV, Yakushin SS. [Predictors of long-term prognosis of myocardial infarction: focus on the pharmacokinetics]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016;6(2):51–54. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54.]
7. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehili J, Dörrler K, Morath T, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009;30(8):916–922. doi: 10.1093/eurheartj/ehp041.
8. Liu Y, Liu N, Li W, Shao H, Zhi H, Li J. Relationship of CYP2C19*2 and CYP2C19*3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. Pharmacology. 2013;91(3–4):165–172. doi: 10.1159/000346736.
9. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. Lancet. 2010;376(9749):1320–1328. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
10. Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, Zwart B, Bouman HJ, Breet NJ, van 't Hof AW, Ruven HJ, Hackeng CM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VH. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. Eur Heart J. 2010;31(24):3046–3053. doi: 10.1093/eurheartj/ehq321.
11. Gronich N, Lavi I, Lejbkowitz F, Pinchev M, Zoabi Y, Auriel E, Saliba W, Rennert G. Ischemic stroke and myocardial ischemia in clopidogrel users and the association with CYP2C19 loss-of-function homozygosity: a real-world study. Pharmacogenomics J. 2021;21(3):402–408. doi: 10.1038/s41397-021-00218-8.
12. Zhang Y, Zhao X, Ye Y, Li Q, Zeng Y. Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention Over Time on the Basis of CYP2C19 Polymorphisms. J Cardiovasc Pharmacol. 2022;79(2):183–191. doi: 10.1097/FJC.0000000000001164.



13. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermans RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbaato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A Geno-

type-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621–1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.

14. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM, Al-Mansori MA, Alali RA, Khalil RM, Al-Farady KA, Cyrus C, Sulieman MM, Vatte C, Loza BL,

Claassens DMF, Asselbergs FW, Al-Ali AK. Bed-side testing of CYP2C19 vs. conventional clopidogrel treatment to guide antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*. 2021;343:15–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.051.

CYP2C19 gene polymorphism and its impact on the long-term prognosis after myocardial infarction

M.V. Solodun¹ • S.S. Yakushin¹ • K.A. Moseichuk¹ • E.V. Filippov¹

Background: Despite advanced in interventional and medical treatment, mortality after myocardial infarction (MI) remains high, which necessitates the search for predictors of poor outcome. An association between the gene *CYP2C19* alleles with lower functional activity and the rates of cardiovascular events has been found. In a number of studies, negative impact of the *2 and *3 alleles of this polymorphic gene on the post-infarction course was shown. However, in most of these studies the patients were followed up from 3 months to 1 year.

Aim: To evaluate the effect of *CYP2C19* gene polymorphism (*2, *3) on the long-term prognosis in patients with a history of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods: This open-label prospective two-center study included 145 patients aged 45 to 75 years with a history of STEMI. For 1 year from STEMI on, all the patients were taking medications recommended for outcome improvement, such as statins, clopidogrel as a component of dual antiplatelet therapy, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors. The outcomes were assessed at 12 months by the endpoints of cardiovascular death and recurrent non-fatal MI, and at 5 years by the endpoints of overall mortality and recurrent non-fatal MI.

Results: During one year of the follow up, 7 of 145 patients (4.8%) died from cardiovascular causes. Recurrent MI occurred in 8.3% (n=12) of the patients. The carriers of *1*2 and *1*3 genotypes of the polymorphic *CYP2C19* gene were 3.27-fold

more likely to experience recurrent MI within 1 year, compared to the carriers of other genotypes (relative risk=3.27 [95% confidence interval 1.03; 10.36], p=0.03). After 5 years of the follow up, this association has disappeared. No influence of the assessed polymorphisms on overall and cardiovascular mortality was found (p>0.05). One hundred and seven (107) patients were followed up for 5 years; 14 (13.0%) of them died, other 15 patients (14.0%) had recurrent MIs.

Conclusion: *2 and *3 alleles of the polymorphic *CYP2C19* gene responsible for the metabolism of clopidogrel, are risk factors of an unfavorable 12-month outcome after STEMI. Subsequently, the influence of the *CYP2C19* gene polymorphism on the outcomes evades and is not associated with a 5-year prognosis. To improve post-STEMI outcomes at 1 year, it is necessary to implement the earliest personalized approach to antiplatelet treatment based on the results of the *CYP2C19* gene polymorphism analysis.

Key words: polymorphism, pharmacogenetics, prognosis, myocardial infarction, *CYP2C19* gene, clopidogrel

For citation: Solodun MV, Yakushin SS, Moseichuk KA, Filippov EV. *CYP2C19* gene polymorphism and its impact on the long-term prognosis after myocardial infarction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-016.

Received 21 April 2022; revised 11 May 2022; accepted 1 June 2022; published online 3 June 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.V. Solodun, the study design, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; S.S. Yakushin, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; K.A. Moseichuk, clinical data collection, analysis and interpretation of the results; E.V. Filippov, the study concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Mariya V. Solodun – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>

✉ 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation. Tel.: +7 (920) 634 20 55.

E-mail: mariyasolodun@mail.ru

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course of Medical and Social Assessment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>.

E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Kseniia A. Moseichuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Evgenii V. Filippov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>. E-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation