

5. Kirpichnikova, K. P., Saleh, O. M., Davidovich, D. V. (2014). The place of spinal anesthesia in combination of prevention of thrombotic complications in patients with severe preeclampsia. *Clinical anesthesiology and intensive care*, 2, 75–82.
6. Yerzhan, Z. E., Raeva, G. N., Sagatbekova et. al. (2013). Severe preeclampsia is an actual problem of modern obstetrics. *Journal of KazNMU*, 4 (1), 33–35.
7. Ailamazyan, E. K., Mozgovaya, E. V. (2008). *Gestosis: Theory and Practice*. Moscow: MEDpress-Inform, 272.
8. Makatsaria, A. D. (Ed.) (2011). *Trombohemorrhagic complications in obstetric practice*. Moscow: Med inform agency LTD, 1056.
9. Zaynulina, M. S. (2013). Ways of maternal and perinatal mortality reduction in hemostasis disorders. *Medical academic journal*, 13 (1), 73–82.
10. On approval of clinical protocols on obstetrical and gynecological care: Order No. 676 of 31.12.2004. (2004). МОН Ukraine. Kyiv.

Дата надходження рукопису 19.05.2016

Бен Амор Мариам, аспірант, кафедра акушерства і гінекології № 2, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601

Гнатко Елена Петровна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра акушерства і гінекології № 2, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601
E-mail: e_gnatko@ukr.net

Турос Елена Игоревна, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторією, лабораторія якості повітря, Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМНУ», ул. Попудренка, 50, г. Київ, Україна, 02094
E-mail: eturos@gmail.com

Брезицкая Нина Владимировна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лабораторія якості повітря, Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМНУ», ул. Попудренка, 50, г. Київ, Україна, 02094
E-mail: nbrez@ukr.net

УДК 616.127-005.8+615.015.4

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ НА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ CYP2C19 ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ВИКОРИСТАННЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

© О. О. Карпенко

Метою дослідження є встановлення особливостей антитромбоцитарного ефекту клопидогрелю у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від поліморфізму гену CYP2C19. Враховуючи, що клопидогрель є невід'ємною складовою антитромботичного лікування різних форм ІХС, які підлягають коронарним втручанням, завчасне встановлення потенційної чутливості до препарату є надзвичайно важливим з точки зору запобігання тромботичних ускладнень

Ключові слова: поліморфізм, клопидогрель, резистентність, агрегація, інфаркт міокарда, тромбоцити

Clopidogrel is a one of most important antiplatelet preparations for patients with myocardium infarction (MI) but it has the different influence effects. The aim of this research was to assess the contribution of CYP2C19 gene polymorphism in inhibition of ADP-induced aggregation of platelets by clopidogrel.

Methods. We examined 52 patients (26,9 % women), mean age – 66,6±7,8 years with verified diagnosis MI. All patients underwent coronarography, stenting of infarction-depending coronary artery. All patients were divided in two groups: I carriers of *1/*1 allele and II – carriers of *2allele.

Results. *1/*1 polymorphism was determined in 82,5 % of patients. Gender analysis of spreading of CYP2C19 gene polymorphism indicates that among 14 examined women *1/*1 genotype was revealed in 78,6 % (n=11), *1/*2–*2/*2 genotype – in 21,4 % (n=3). Among 38 examined men *1/*1 genotype was revealed in 81,58 % (n=31), *1/*2–*2/*2 genotype – in 18,42 % (n=7). We did not find the essential differences in dependence of sex from CYP2C19 gene polymorphism. In the group I we revealed the more inhibited spontaneous aggregation (1,52±0,53 % against 7,7±2,24 %, p=0,0000672) and ADP-induced platelets aggregation (14,16±4,96 % against 21,78±7,77 %, p=0,0127). Any essential differences in aggregation, induced by arachidonic acid (AC) were not found between two groups (15,36±5,96 % against 16,22±3,23 %, p=0,57).

Conclusions. *The spreading of CYP2C19 gene polymorphism is almost equal among men and women. According to the main mechanisms of clopidogrel effect, inhibition of ADP-aggregation of platelets proves that *1/*1-carriers of CYP2C19 gene react to the clopidogrel therapy better. CYP2C19 gene polymorphism does not influence on AC-induced platelets aggregation*

Keywords: *polymorphism, clopidogrel, resistance, aggregation, myocardium infarction, platelets*

1. Вступ

В останні 40 років антитромбоцитарні препарати використовуються для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та запобігання розвитку серцево-судинних захворювань. При проведенні мета-аналізу даних 145 клінічних досліджень було виявлено зниження частоти розвитку судинних подій на 25 % у пацієнтів з високим ризиком, які приймали антитромбоцитарні препарати [1]. Вони перешкоджають виникненню тромбоцитобумовленого коронарного тромбозу та повторного інфаркту міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом і у пацієнтів, яким проводиться черешкірне коронарне втручання. На теперішній час найбільш розповсюдженим антитромбоцитарним лікуванням є застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірин) та антагоністів АДФ рецепторів тромбоцитів (клопідогрель, тікагрелор) [2]. Аспірин зменшує агрегацію, адгезію тромбоцитів і тромбоутворення за рахунок пригнічення синтезу тромбоксану А₂ у тромбоцитах. Механізм дії клопідогрелю характеризується рецепторною специфічністю. Після метаболічної активації його фармакологічні ефекти опосередковуються P₂-пуринорецепторами, які локалізуються на поверхні тромбоцитів. Останнім часом з'являються роботи щодо зниження чутливості ряду пацієнтів до аспірину [3]. Феномен аспіринорезистентності пояснюють переважно генетично обумовленими особливостями метаболізму арахідонової кислоти. За даними різних авторів резистентними до аспірину можуть вважатися до 40 % хворих на ішемічну хворобу серця, які потребують антитромбоцитарного лікування [4]. В цих умовах досягти адекватної антитромбоцитарної відповіді можна за рахунок препаратів, що мають інший шлях впливу на тромбоцити. На сьогоднішній день одним з найбільш призначуваних в такій ситуації препаратів є тієнопіридин клопідогрель. Проте, дослідження, виконані в останні кілька років показали наявність індивідуальної чутливості пацієнтів і до цього препарату [5].

2. Обґрунтування дослідження.

Однією з найбільш поширених причин індивідуальної мінливості відповіді на лікувальну терапію є генетичний поліморфізм ферментів біотрансформації цитохрому P450 [6]. Цитохром P450-2C19 – ізофермент, відповідальний за метаболізм ряду лікарських препаратів. Клопідогрель є пропрепаратом, що вимагає біоактивації для запуску антитромбоцитарного ефекту. Відомо 25 поліморфних варіантів однойменного гена CYP2C19, що кодує ізофермент P450-2C19 [7]. Носійство алельного варіанту CYP2C19*1 забезпечує повну ферментативну активність CYP2C19 і, відповідно, нормальний метаболізм клопідогрелю.

CYP2C19*2 та CYP2C19*3 асоційовані зі зниженою ферментативною активністю і виникненням резистентності до клопідогрелю, яка клінічно проявляється повторним інфарктом міокарда, інсультом, тромбозом стента/-ів [8]. У носіїв алеля CYP2C19*17 відмічається підвищення ферментативної активності CYP2C19 і підвищений ризик кровотеч при застосуванні стандартної дози клопідогрелю. У 2011 році в керівництві Європейського товариства кардіологів з лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом було включено фармакогенетичне тестування з метою вибору антиагрегантного препарату [9]. Згідно Американської Асоціації Серця / Американської колегії кардіологів, фармакогенетичне тестування необхідне безпосередньо пацієнтам з груп ризику розвитку тромбозу стента [10]. Незважаючи на доведену ефективність, існує ряд проблем при застосуванні клопідогрелю в рекомендованій дозі: відносно висока частота резистентності до терапії в деяких етнічних групах, клінічно проявляється повторними тромбозами, інфарктами та інсультами, і виникненням побічних ефектів у вигляді кровотеч, при призначенні в стандартній дозі [11].

Таким чином, своєчасне проведення фармакогенетичного тестування на поліморфізм гену CYP2C19 дозволить виявити чутливість пацієнта до клопідогрелю, запобігти можливій неефективності лікування та зайвим витратам коштів пацієнта.

3. Мета дослідження

Встановити особливості антитромбоцитарного ефекту антагоністу АДФ-рецепторів тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму гену CYP2C19.

4. Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження нами було обстежено 52 хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні гострої коронарної патології Клінічної Лікарні «Феофанія»: 14 жінок (26,9 %) і 38 чоловіків (73,1 %) у віці від 43 до 86 років (середній вік – 66,6±7,8). У дослідження залучалися хворі на ІХС, які упродовж не менше, ніж 6 місяців, отримували антитромбоцитарне лікування із застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії або у комбінації із ацетилсаліциловою кислотою (АСК). Серед них у 45 – було діагностовано гострий повторний інфаркт міокарда (з елевацією сегмента ST – 38, без елевації – 7), у 7 пацієнтів – стабільну стенокардію напруження III функціонального класу, постінфарктний кардіосклероз.

На основі результатів генотипування та відповідно до мети обстеження всі хворі були розподілені на дві групи: до I увійшло 43 хворих (82,5 %) з гено-

типом CYP2C19 *1/*1, II групу склали 9 пацієнтів, носіїв алелю *2.

Для вирішення поставлених при виконанні роботи задач застосовувались загальноклінічне та інструментальне (ЕКГ, ЕХО КГ) обстеження хворих з наступною статистичною обробкою отриманих результатів. При оцінці кожної групи показників визначався тип розподілу показника – нормальний (гаусів) розподіл чи такий, що відрізняється від нормального. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлки, Колмогорова-Смірнова. За умови нормального розподілу досліджуваної ознаки у виборці використовували параметричні статистичні методи: для описової статистики визначали середнє значення показника, стандартне відхилення (M, SD). Порівняння двох незалежних груп виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. При розподілу ознаки відмінному від нормального використовували непараметричні показники: для описової частини використовували значення медіани, 25 та 75 квантилі (0,5L; 0,5U). Для порівняння двох незалежних груп застосовували метод Манна-Уїтні. Дані обробляли за допомогою пакету програм Microsoft Office Excel 2003 та Statistica 8.0 (StatSoft, USA). При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення параметрів тромбоцитарного гемостазу у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення. Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію (арахідоновою кислотою на аденозиндифосфатом).

Особливості змін функціональної активності тромбоцитів підтверджували за допомогою Aggredupе-тесту, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом арахідонової кислоти та аденозином дифосфатом при додаванні цільної крові в тест-картридж-AA/ADP. Результат фіксується тромбоцитарним індексом активності (PAI).

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм G681A (rs4244285 або *1/*2) гена CYP2C19 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопраймерної системи.

5. Результати дослідження

Генотипування хворих дозволило виявити, що у 82,5 % пацієнтів переважав генотип CYP2C19 *1/*1 (рис. 1).

При вивченні гендерного розподілу генотипів CYP2C19 було показано, що статистично значущої

відмінності між чоловіками і жінками знайдено не було (табл. 1).

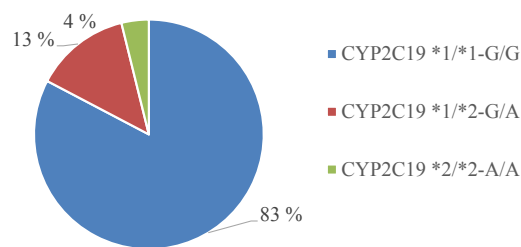


Рис. 1. Розподіл генотипів серед обстежених хворих

Таблиця 1
Гендерний розподіл обстежуваних з різними генотипами CYP2C19

Поліморфізм гену CYP2C19	Чоловіки n	Жінки n	p
CYP2C19 *1/*1-G/G	31 (81,58)	11 (78,57)	>0,05
CYP2C19 *1/*2-G/A	6 (15,78)	2 (14,28)	>0,05
CYP2C19 *2/*2-A/A	1 (2,6)	1 (7,14)	>0,05
Всього	38 (100)	14 (100)	

При аналізі розподілів генотипу у хворих з різними формами ГКС було встановлено, що при загальному переважанні генотипу G/G у пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST частота носійства алелю *2 була більшою – 29 % (рис. 2).

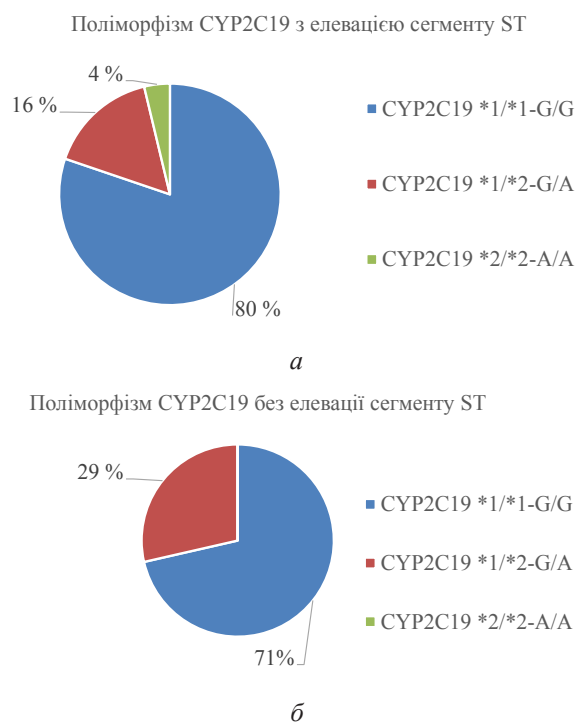


Рис. 2. Розподіл генотипу CYP2C19 у хворих з різними формами ГКС: а – поліморфізм гену CYP2C19 у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST; б – поліморфізм гену CYP2C19 у хворих з ГКС без елевації сегменту ST

Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів в досліджуваних групах дозволило встановити,

що у пацієнтів з генотипом CYP2C19 *1/*1 спонтанна агрегація та індуквана агрегація виявились більш пригніченими, ніж у об'єднаній групі носіїв алелю *2 (табл. 2).

Функціональна активність тромбоцитів залежно від генотипу CYP2C19

Агрегація:	CYP2C19 *1/*1 -G/G (n=43)	CYP2C19 *1/*2-*2/*2-G/A-A/A (n=9)	P
Спонтанна, %	1,52±0,53	7,7±2,24	0,0000672
АДФ-індукована, %	14,16±4,96	21,78±7,77	0,0127
АК-індукована, %	15,36±5,96	16,3±3,23	0,57

Результати Aggredyne – тесту повністю підтвердили дані, отримані при проведенні лазерно-оптичної агрегатометрії (рис. 3).

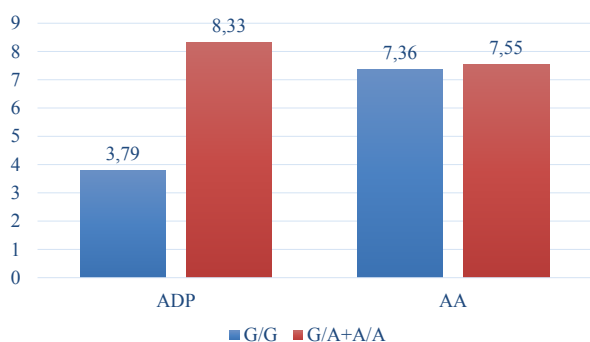


Рис. 3. Показники Aggredyne-тесту в залежності від поліморфізму CYP2C19 (ADP – картриджі з АДФ, AA – картриджі з АК)

Оскільки у нашій роботі при проведенні стандартної лазерно-оптичної агрегатометрії ми використовували в якості індукторів АДФ та АК, перевірити отримані результати за методикою Aggredyne – тесту було вирішено за допомогою картриджів AA (arachidonic acid) та ADP (adenosine diphosphate) відповідно.

6. Обговорення результатів дослідження

Знайдені особливості розподілу генотипів серед хворих узгоджуються із даними літератури відносно розповсюдження поліморфізму гену CYP2C19 у популяції. Генотип CYP2C19 *1/*1 асоціюється із швидким метаболізмом клопідогрелю у печінці. Такий генотип переважає у європеїдній популяції та обумовлює більш швидкий розвиток ефекту препарату.

При вивченні гендерного розподілу генотипу CYP2C19 *1/*1 було показано, що у жінок цей тип гену зустрічається із частотою 78,6 % (n=11), у чоловіків – 81,5 % (n=31). Найрідше серед обстежених пацієнтів зустрічався генотип CYP2C19 *2/*2 (3,8 %, n=2, серед них 1 чоловік та 1 жінка) (табл. 1).

При аналізі розподілів генотипу у хворих з різними формами ГКС було встановлено, що у пацієнтів із ГКС з елевацією сегменту ST, як і серед

всієї обстеженої когорти, переважає генотип G/G (80 %). Носійство алелю *2 складало в цій групі 20 % (генотип CYP2C19 G/A – 16 %, CYP2C19 A/A – 4 %). Слід зазначити, що у групі пацієнтів з ГКС без

Таблиця 2

елевації сегменту ST при загальному переважанні генотипу G/G (71 %) частота носійства алелю *2 була більшою – 29 %. При цьому гомозигот по алелю *2 не зустрічалось. При порівнянні частоти генотипів G/A було виявлено, що серед пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST її показник статистично значимо відрізняється від групи з елевацією ST. Отже, знайдений нами розподіл генотипів серед хворих з гострою формою ІХС підтверджує більш часту асоціацію генотипу G/A із перебігом ГКС без елевації сегменту ST (рис. 2).

Як видно з табл. 2, найбільш виражені розбіжності між групами було виявлено стосовно спонтанної агрегації тромбоцитів. Носійство алелю *2 асоціювалося з її підвищенням у 5,1 рази у порівнянні з гомозиготами за алелем *1 (p<0,001). Оскільки, саме спонтанна агрегація тромбоцитів найбільш точно відображає стан початкових ланок активації кров'яних пластинок, можна зробити висновок, що незважаючи на лікування антитромбоцитарними препаратами у пацієнтів з генотипами CYP2C19 G/A та A/A (тобто, з носійством алелю *2) спостерігається недостатній ефект клопідогрелю. Дане припущення підтверджується результатами АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, яка у II групі виявилась на 53,8 % вищою (p<0,01). Проте, слід зазначити, що в обох досліджуваних групах ступінь АДФ агрегації був достовірно нижчим за контрольні показники.

Нами було проаналізовано окремо агрегаційну активність двох осіб, у яких генотип CYP2C19 був визначений як *2/*2 – A/A. Показано, що значення як спонтанної, так і індукваної агрегації у цих хворих значно не відрізнялися від середніх по групі. Таким чином, можна зробити висновок, що гомозиготність по алелю *2 не є визначальною у формуванні стійкої клопідогрелерезистентності. Очевидно, препарат має й інші механізми впливу на кров'яні пластинки.

Цікаво, що АК-індукована агрегація була практично однаковою в обох групах та статистично нижчою за нормативні показники. Це свідчило про відсутність впливу поліморфізму CYP2C19 на тромбоцитарну відповідь на АСК та ефективність застосування препарату в обох групах.

Оскільки у нашій роботі при проведенні стандартної лазерно-оптичної агрегатометрії ми використовували в якості індукторів АДФ та АК, перевірити отримані результати за методикою Aggredyne – тесту було вирішено за допомогою картриджів AA та ADP. Виконання вказаних досліджень дозволило виявити, що у хворих з найбільш розповсюдженим генотипом CYP2C19 G/G показник ADP-тесту становив 3,79±0,42, що в умовах лікування хворих клопідогрелем свідчило про ефективність препарату. Натомість, серед хворих-носіїв алелю *2 даний

тест виявився в 2,2 рази вищим ($p=0,002$). Відомо, що подібні показники тесту (більше 5 одиниць) на фоні лікування інгібіторами АДФ-рецепторів тромбоцитів свідчать про низьку ефективність препарату. Таким чином, результати Aggreduyne – тесту повністю підтвердили дані, отримані при проведенні лазерно-оптичної агрегатометрії. При цьому, результати АА-тесту були практично однаковими в обох групах ($7,36\pm 1,05$ проти $7,55\pm 1,53$, $p=0,72$), що також узгоджувалось з раніше описаними результатами нашого дослідження (рис. 3).

Таким чином, знання поліморфізму гену CYP2C19 перед призначенням антитромбоцитарного препарату клопидогрелю може допомогти спрогнозувати потенційну його ефективність та визначити обсяг необхідного антитромботичного лікування, що матиме не тільки клінічне, але і економічне значення.

7. Висновки

1. Для хворих на ІХС характерне переважання генотипу CYP2C19 G/G, який зустрічається у 82,5 % пацієнтів, без гендерних відмінностей, при цьому наявність алелю *2 частіше виявляється у пацієнтів з ГКС без елевачії сегменту ST.

2. Генотип CYP2C19 *1/*2-*2/*2 асоціюється з вищою функціональною активністю тромбоцитів, що проявляється прискоренням в 5,1 рази спонтанної агрегації та на 53,8 % АДФ-індукованої агрегації у порівнянні із гомозиготами по алелю *1.

3. Хворі на ІХС – носії генотипу CYP2C19 *1/*1 відрізняються нижчим індексом активності тромбоцитів в ADP-тесті, у порівнянні з носіями алелю *2, що свідчить про ефективність антитромбоцитарного ефекту клопидогрелю у цій групі пацієнтів.

4. Носійство алелю *2 як гомо-, так і гетерозиготне, асоціюється із помірним зниженням чутливості до клопидогрелю, що підтверджується результатами як лазерно-оптичного, так і експрес Aggreduyne-тесту.

Література

1. Chernyak, Yu. I. Cytochrome P450: basic understanding, research methods, the value for practical medicine [Text]: Stud. method. / Yu. I. Chernyak, S. I. Kolesnikov, E. V. Chernyak. – Irkutsk: Izdatelstvo of University, 2014. – 48 p.

2. Holmes, M. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events [Text] / M. V. Holmes, P. Perel, T. Shah, A. D. Hingorani, J. P. Casas // JAMA. – 2011. – Vol. 306, Issue 24. – P. 2704. doi: 10.1001/jama.2011.1880

3. Frère, C. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome [Text] / C. Frère, T. Cuisset, B. Gaborit, M.-C. Alessi, J.-S. Hulot // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 7, Issue 8. – P. 1409–1411. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x

4. Buryakina, T. A. The use of reversible inhibitors of P2Y12 receptor in acute coronary syndrome [Text] / T. A. Buryakina, D. A. Zateyshchikov // Kardiologiya. – 2012. – Vol. 52, Issue 4. – P. 74–79.

5. Combescure, C. Clinical implications of clopidogrel nonresponse in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Combescure, P. Fontana, N. Mallouk, P. Berdague, C. Labruyere, I. Barazer et. al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 8, Issue 5. – P. 923–933. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03809.x

6. Brandt, J. T. CYP2C19*2 polymorphism contributes to a diminished pharmacodynamic response to clopidogrel [Text] / J. T. Brandt, S. Kirkwood, N. Mukopadhyay // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 380A.

7. Bonello, L. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism [Text] / L. Bonello, S. Armero, O. A. Mokhtar, J. Mancini, P. Aldebert, N. Saut et. al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56, Issue 20. – P. 1630–1636. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.004

8. Angiolillo, D. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability [Text] / D. Angiolillo // European Heart Journal. – 2004. – Vol. 25, Issue 21. – P. 1903–1910. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.036

9. Collet, J.-P. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study [Text] / J.-P. Collet, J.-S. Hulot, A. Pena, E. Villard, J.-B. Esteve, J. Silvain et. al. // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, Issue 9660. – P. 309–317. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61845-0

10. Pena, A. Can we override clopidogrel resistance? [Text] / A. Pena, J.-P. Collet, J.-S. Hulot, J. Silvain, O. Barthelemy, F. Beygui et. al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119, Issue 21. – P. 2854–2857. doi: 10.1161/circulationaha.108.857722

11. Sofi, F. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis [Text] / F. Sofi, B. Giusti, R. Marcucci, A. M. Gori, R. Abbate, G. F. Gensini // The Pharmacogenomics Journal. – 2010. – Vol. 11, Issue 3. – P. 199–206. doi: 10.1038/tj.2010.21

References

1. Chernyak, Yu. I., Kolesnikov, S. I., Chernyak, E. V. (2014). Cytochrome P450: basic understanding, research methods, the value for practical medicine. Irkutsk: Izdatelstvo of University, 48.

2. Holmes, M. V., Perel, P., Shah, T., Hingorani, A. D., Casas, J. P. (2011). CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events. JAMA, 306 (24), 2704. doi: 10.1001/jama.2011.1880

3. Frère, C., Cuisset, T., Gaborit, B., Alessi, M.-C., Hulot, J.-S. (2009). The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 7 (8), 1409–1411. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03500.x

4. Buryakina, T. A., Zateyshchikov, D. A. (2012). The use of reversible inhibitors of P2Y12 receptor in acute coronary syndrome. Kardiologiya, 52 (4), 74–79.

5. Combescure, C., Mallouk, N., Berdague, P., Labruyere, C., Barazer, I. et. al. (2010). Clinical implications of clopidogrel nonresponse in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8 (5), 923–933. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03809.x

6. Brandt, J. T., Kirkwood, S., Mukopadhyay, N. (2006). CYP2C19*2 polymorphism contributes to a diminished pharmacodynamic response to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.*, 47, 380A.
7. Bonello, L., Armero, S., Ait Mokhtar, O., Mancini, J., Aldebert, P., Saut, N. et. al. (2010). Clopidogrel Loading Dose Adjustment According to Platelet Reactivity Monitoring in Patients Carrying the 2C19*2 Loss of Function Polymorphism. *Journal of the American College of Cardiology*, 56 (20), 1630–1636. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.004
8. Angiolillo, D. (2004). High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *European Heart Journal*, 25 (21), 1903–1910. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.036
9. Collet, J.-P., Hulot, J.-S., Pena, A., Villard, E., Esteve, J.-B., Silvain, J. et. al. (2009). Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *The Lancet*, 373 (9660), 309–317. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61845-0
10. Pena, A., Collet, J.-P., Hulot, J.-S., Silvain, J., Barthelemy, O., Beygui, F. et. al. (2009). Can We Override Clopidogrel Resistance? *Circulation*, 119 (21), 2854–2857. doi: 10.1161/circulationaha.108.857722
11. Sofi, F., Giusti, B., Marcucci, R., Gori, A. M., Abbate, R., Gensini, G. F. (2010). Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 11 (3), 199–206. doi: 10.1038/tpj.2010.21

*Рекомендовано до публікації член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор Нетяженко В. З.
Дата надходження рукопису 12.05.2016*

Карпенко Олена Олександрівна, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: dr.elena.karpenko@gmail.com

УДК: 616-08+616.33+616.379-008.64

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ УПОВІЛЬНЕННЯ МОТОРИКИ ШЛУНКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ

© І. О. Костіцька

Дослідження виконано для визначення ефективності сеансів акупунктури у порівнянні із прокінетиком у 46 хворих на діабетичний гастропарез. Протягом трьох місяців основній групі (n=23) обстежених щомісячно проведено по 10 сеансів акупунктури, а групі порівняння (n=23) використано 150 мг/добу ітоприду. Встановлено, що більш ефективним методом симптоматичної терапії слід вважати акупунктуру
Ключові слова: уповільнення моторно-евакуаторної функції шлунку, цукровий діабет 1-го типу, діабетичний гастропарез, акупунктура, прокінетик, ітоприд

Deceleration of the gastric motor-evacuative function (M-EF) in patients with diabetes mellitus (DM) must be considered as an initial manifestation of gastroparesis that worsens the life quality of persons of able-bodied age and favors the labile course of the main disease. For today the questions of individualized approach to the use of symptomatic therapy are not finally solved and the treatment algorithm of correction of diabetic gastroparesis (GP) symptoms is not elaborated.

Aim of research – to compare the effectiveness of acupuncture sessions with preparation of symptomatic therapy that has prokinetic properties in complex treatment of DG.

Materials and methods: there were examined 66 patients with DM type 1, stratified in: the first group (n=23) patients, who underwent 30 sessions of acupuncture during three months according to the set instruction of points, in addition to the treatment complex, and the second group (n=23) – three-month course of prokinetic itopride was added in day dose 150,0 mg, while patients of the control group (n=20) received the standard treatment complex without preparations of symptomatic therapy for normalization of gastric M-EF. All examined in dynamics underwent determination of the severity degree of DG clinical course using three-minute questioning of patients «Gastroparesis Cardinal Symptom Index» (GCSI), and also 13C-octane respiratory test (13C-ORT), assessment of carbohydrate metabolism – by parameters of glycemic control (prandial and postprandial glycemia, glycated hemoglobin).

Results. In 69,7 % of patients with DM type 1 the manifestations of symptoms of gastric motility deceleration were diagnosed and proved by the conclusion of 13C-ORT. In 21,7 % (10 persons) of patients of the first group was revealed deceleration of time of half-evacuation of the gastric content into duodenum of the light degree and in 28,3 % (13 patients) – of the middle severity, whereas in examined of the second group bradigastric of the light degree is present in y 26,1 % (12 patients), of the middle degree – in 23,9 % (11 patients). According to the results of additional observations the direct moderate correlation was revealed between the sum of points of GCSI questioning data and 13C-ORT results ($r=0,45$, $p<0,05$), and also the strong direct connection ($r=0,76$; $p<0,05$) between the state of compensation of carbohydrate metabolism (HbA1C, %) and degree of deceleration of gastric motility by indices of 13C-ORT. The change data testify to the pathogenetically grounded connections between the state of carbohydrate metabolism compensation and gastric functional properties.