

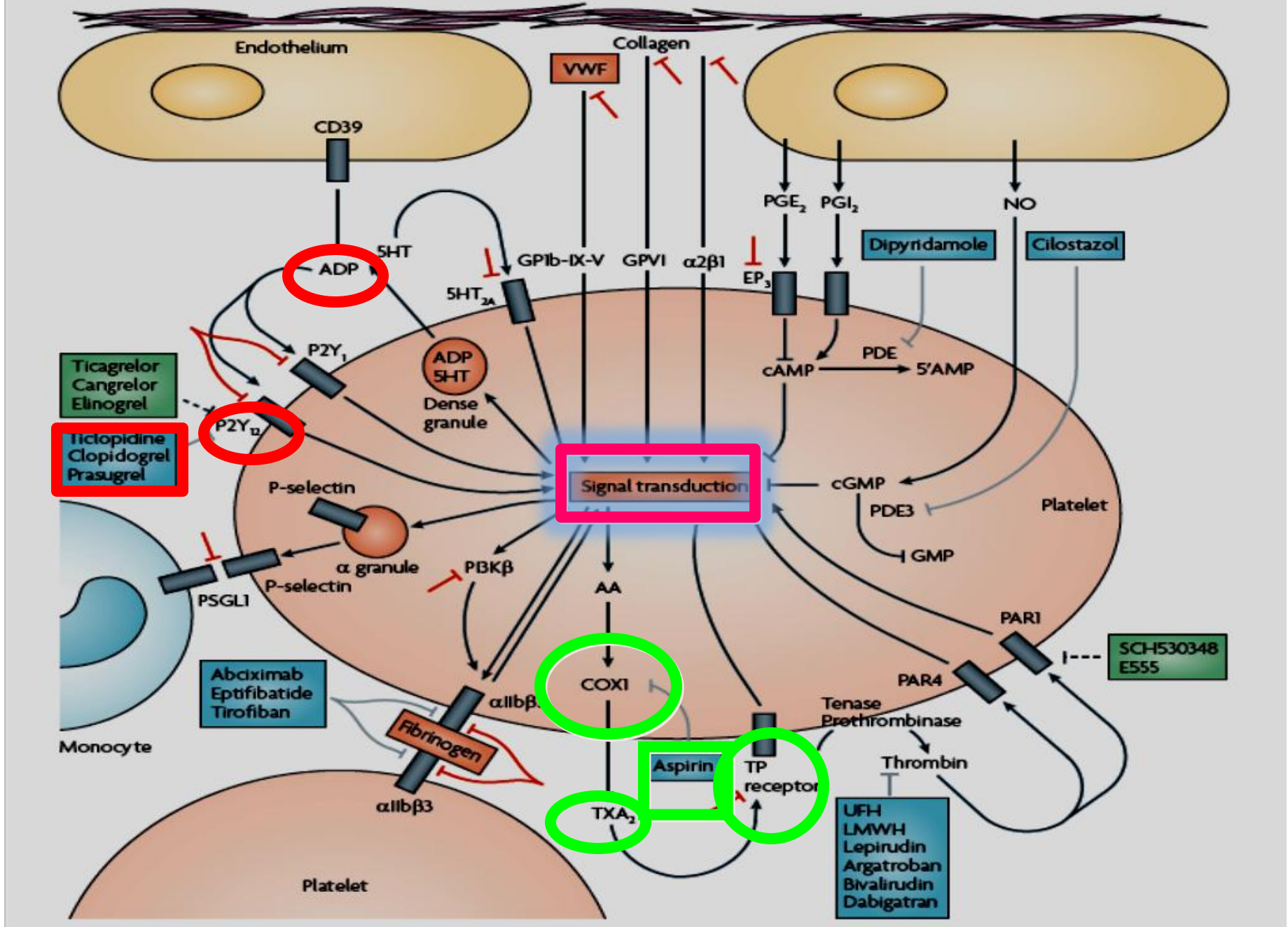
Генетические аспекты двойной антитромбоцитарной терапии

Профессор - Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

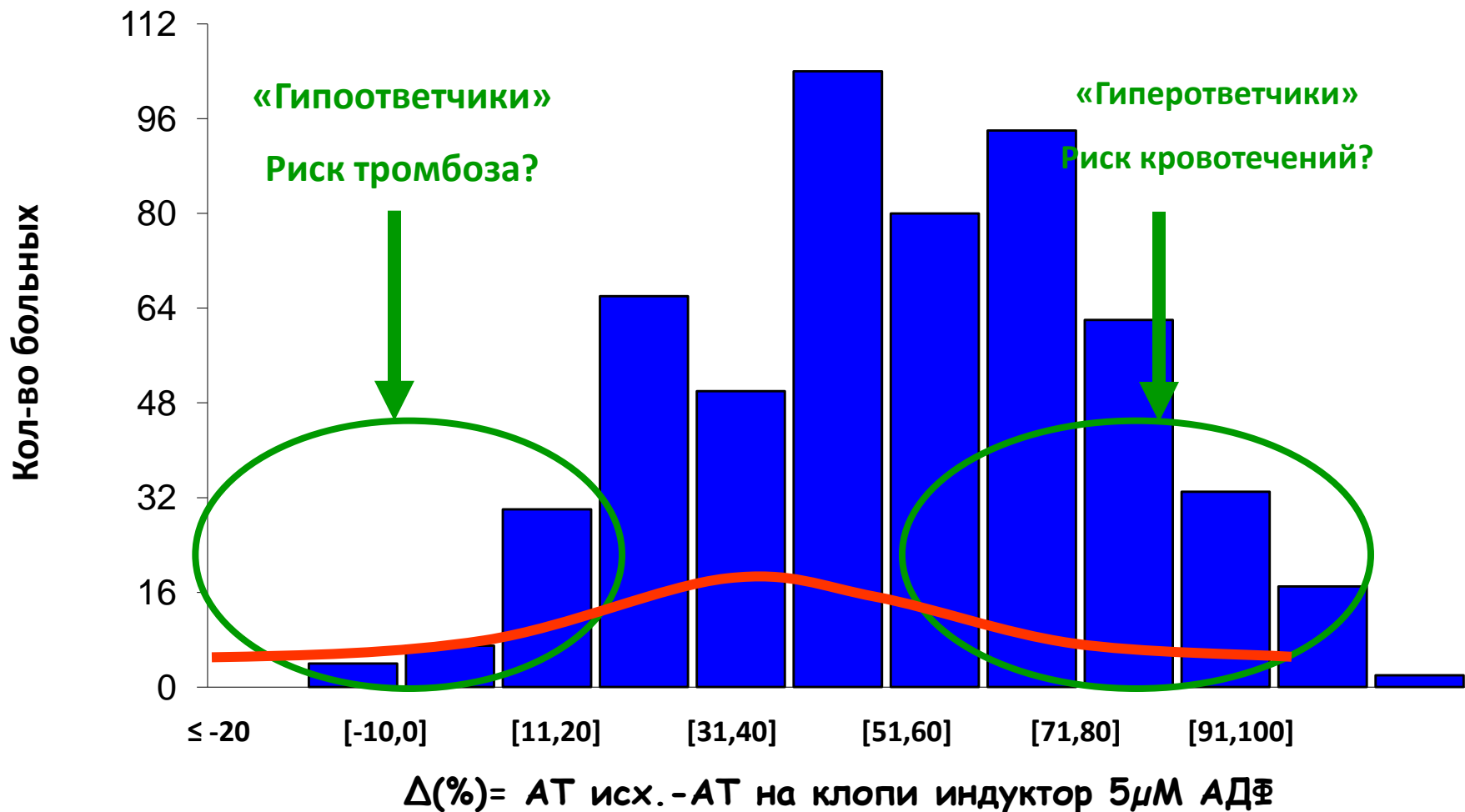


КЛОПИ+АСПИРИН VS АСПИРИН

Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопи + АСП / Плацебо + АСП (%)		
CURE, 2001 n=12562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓ОР=20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p=0,001
CLARITY-TIMI 28, 2005 n=3491	↑ST	Медикам	ССС/ИМ/ОККЛ ИСА 15/21,7 ↓ОР=36%	2,6/2,2	1,9/1,7
COMMIT- CCS, 2005 n=45852	↑ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3/10,1 ↓ОР=9%	7,7/8,1 ↓ОР=7%	0,58/0,54
CURE-PCI n=2658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓ОР=30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p=НЗ

Двойная антитромбоцитарная терапия – становится стандартом лечения больных ОКС

Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела

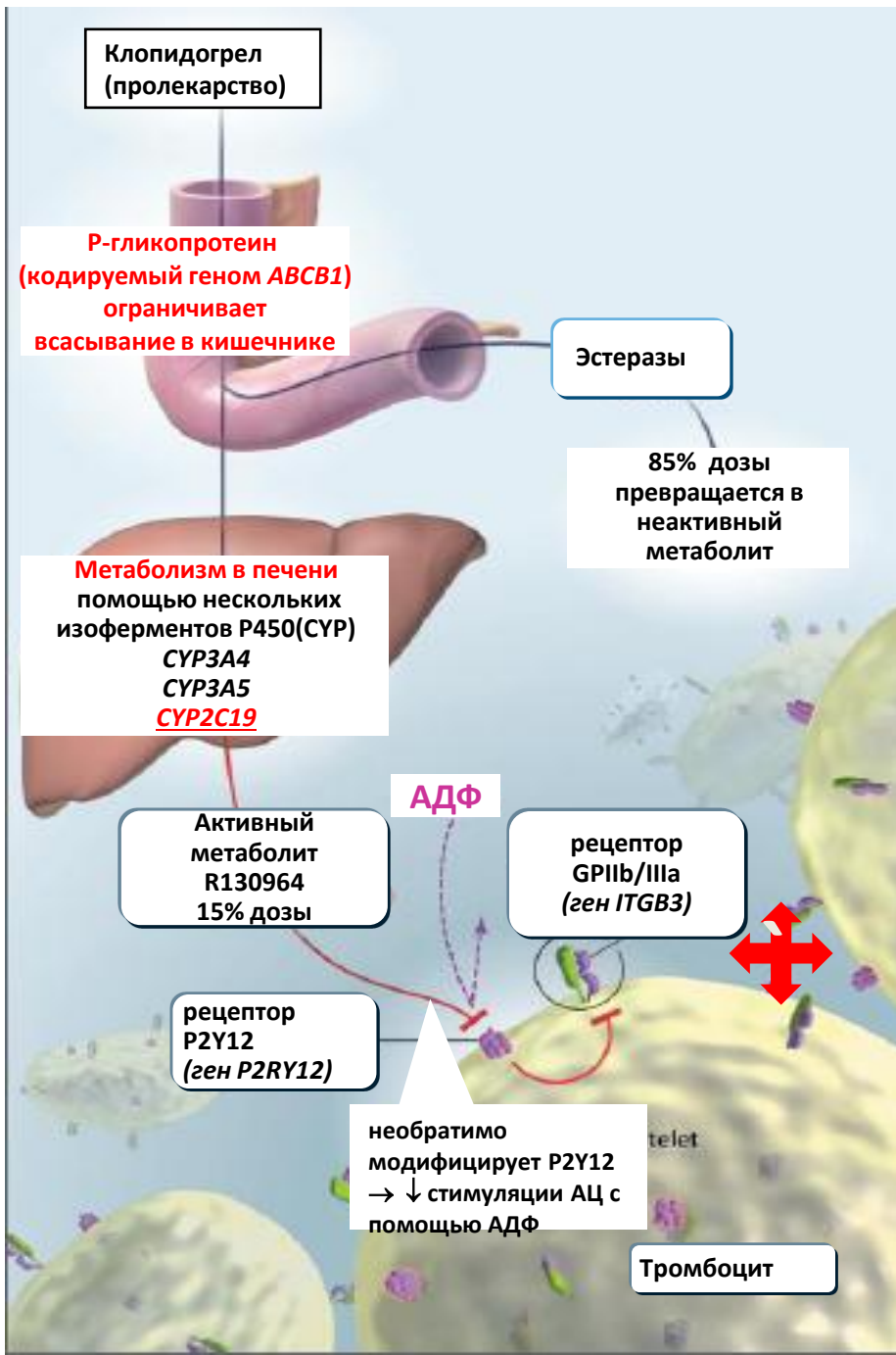


ФАРМАКОЛОГИЯ КЛОПИДОГРЕЛА

- ❑ селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- ❑ пролекарство - действует превращаясь в печени в активный метаболит(ы)
- ❑ нет эффекта in vitro
- ❑ необратимо модифицирует рецептор P2Y₁₂ - →
↓ стимуляции аденилатциклазы с помощью АДФ
- ❑ ↓ АДФ-связывающих мест без изменения афинности
- ❑ устойчивая модификация P2Y₁₂ рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- ❑ макс эффект в дозе 400 мг → 2 часа;
- ❑ в дозе 75 мг/день → 4-7 дней (T_{1/2} = 8ч.)
- ❑ функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

**От чего может зависеть
вариабельность ответа
тромбоцитов
на клопидогрел?**

БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА



Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

This article (10.1056/NEJMoa0808227) was published at NEJM.org on December 22, 2008.

N Engl J Med 2009;360:363-75.

Полиморфизмы гена P4502C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

«Дикий (нормальный) генотип»
CYP2C19*1/*1
(у 74% европейцев)
Нормально функционирующие аллели

Полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (~25%)
т.н.основные аллели со сниженной функциональной активностью
Ассоциируются:

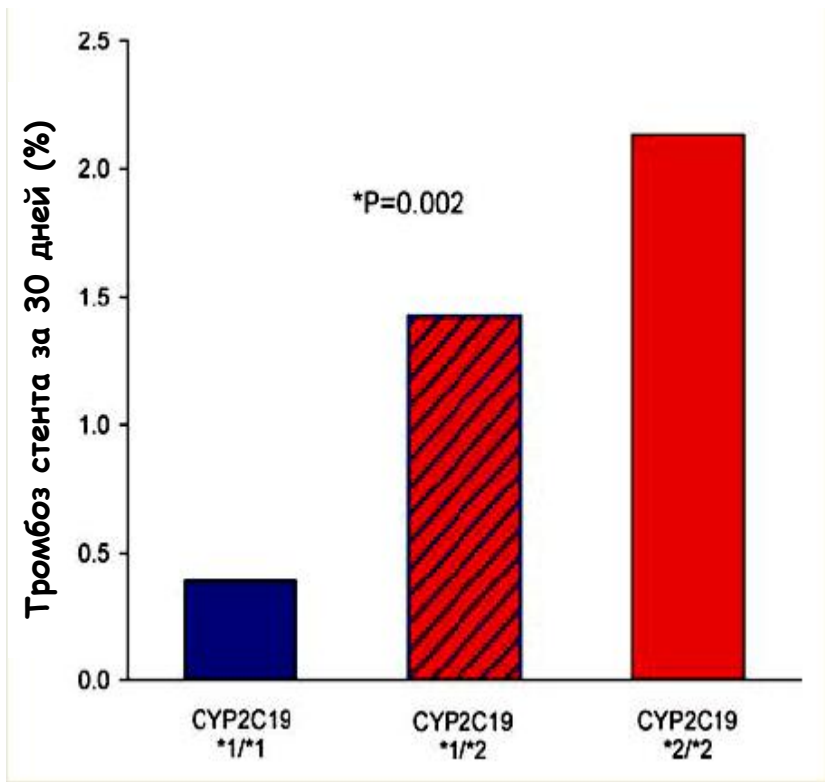
- со снижением активного метаболита клопидогрела
- меньшим подавлением функции тромбоцитов
- большей частотой тромботических исходов

Редко встречающиеся аллели со сниженным метаболизмом:

- CYP2C19*4
- CYP2C19*5
- CYP2C19*6
- CYP2C19*7
- CYP2C19*8

Не имеют большого практического значения

Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел



Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

Цель исследования

В Московской популяции больных стабильной ИБС изучить:

1. частоту носительства полиморфизмов генов, определяющих всасываемость (ABCB1) и метаболизм (CYP2C19) клопидогрела
2. значение вышеперечисленных полиморфизмов для прогноза больных стабильной ИБС, получающих лечение клопидогрелом

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные стабильной ИБС

(один из критериев):

- стабильная стенокардия II – III ФК
- перенесенный ОКС > 1 месяца назад
- операция КШ или ЧКВ в анамнезе

Оптимальная
медикаментозная
терапия

КЛОПИ

Оптимальная
медикаментозная
терапия + ЧКВ

АСП + КЛОПИ

18 месяцев наблюдения

Исследование аллельных вариантов генов, контролирующих абсорбцию клопидогрела в кишечнике (*ABCB1 C3435T*) и его активацию в печени (*CYP2C19*1, *2, *3 и *17*).

Исходы:

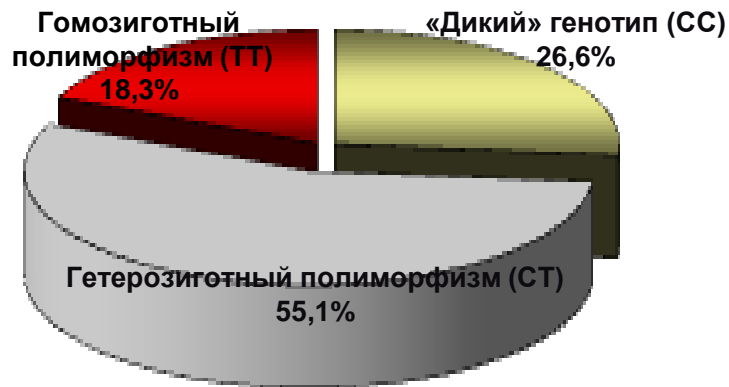
- ССС; ОКС; ИИ/ТИА, тромбоз периферических артерий
- Реваскуляризация пораженного артериального бассейна

Характеристика больных ИБС (n=399)

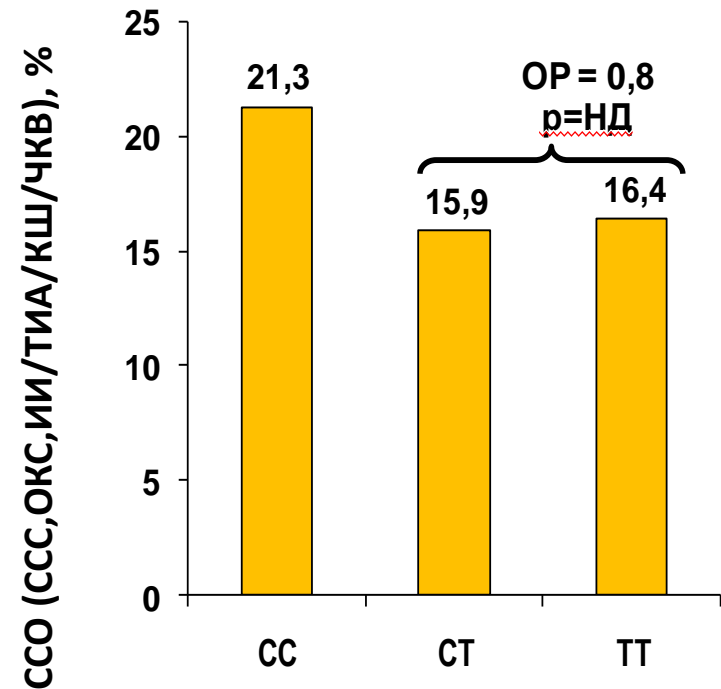
Показатели	Клопидогрел	АСП+Клопидогрел	p
Число больных, n	83	316	
– мужчин, n (%)	59 (71,1)	254 (80,4)	
Возраст, годы	60,6 ± 0,8	58,4 ± 0,5	0,01
• Артериальная гипертония, n (%)	73 (87,9)	268 (84,8)	НД
Курение в настоящее время, n (%)	21 (25,3)	77 (24,4)	НД
• Сахарный диабет, n (%)	24 (28,9)	53 (16,8)	НД
• Общий холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,09	4,9 ± 0,01	0,01
• Ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²), n (%)	31 (37,3)	104 (32,9)	НД
• Клиренс креатинина 30–59 мл/мин.), n (%)	10 (12,0)	31 (9,8)	НД
Прием ИПН (≥ 30 дней постоянного приема), n (%)	9 (10,8)	63 (19,9)	0,04
ИБС, n (%)	83 (100,0)	316 (100,0)	
Стенокардия напряжения II–III ФК, n (%)	57 (68,7)	258 (81,6)	0,01
Перенесенный эпизод ОКС (> 1 месяца назад):			
– с подъемом сегмента ST, n (%)	49 (59,)	174 (55,1)	0,04
- без подъема сегмента ST, n (%)	15 (18,1)	88 (27,8)	
Выполненное ЧКВ, n (%)	22 (26,5)	305 (96,5)	0,001
– плановое ЧКВ менее 1 месяца назад, n (%)	–	302 (95,6)	
Выполненное АКШ, n (%)	12 (14,5)	23 (7,3)	
ХСН (II–III ФК по NYHA), n (%)	11 (13,2)	15 (4,7)	0,03
Фракция выброса ≤ 40%, n (%)	6 (7,2)	19 (6,0)	НД
Сопутствующая цереброваскулярная болезнь:			
– ИИ (> 1 месяца назад), n (%)	8 (9,6)	17 (5,4)	НД
– ТИА (> 1 месяца назад), n (%)	5 (6,0)	11 (3,5)	НД
Сопутствующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	17 (28,9)	77 (24,3)	НД

Носительство аллелей ABCB1(C3435T), определяющих активность Р-гликопротеина (всасывание клопидогрела в ЖКТ), у больных стабильной ИБС (Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст)

n=399

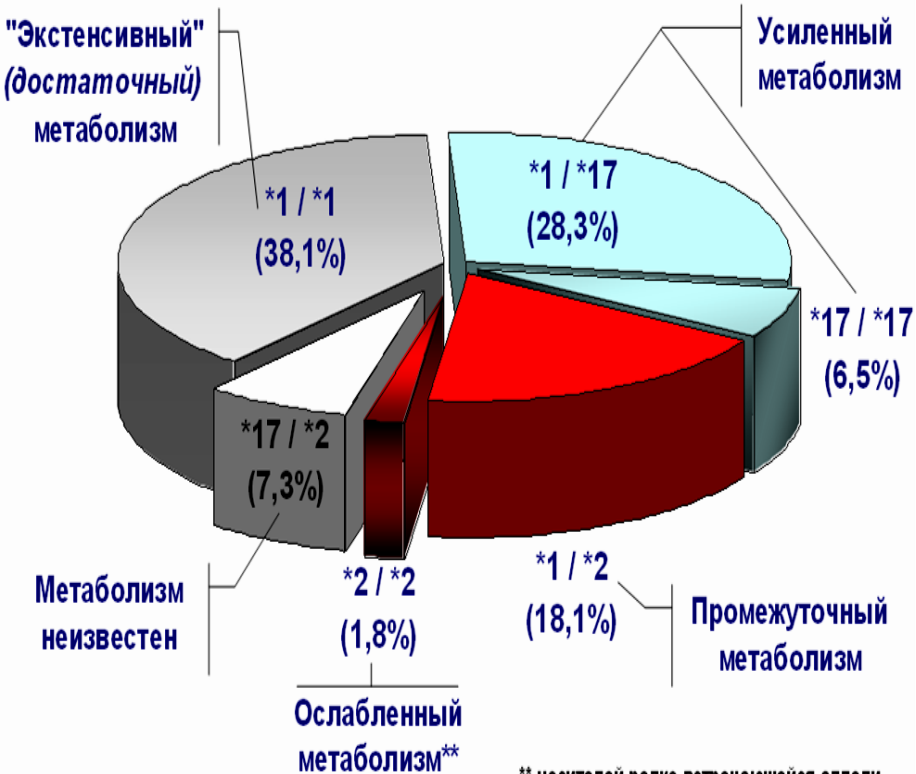


ABCB1 (C3435T)

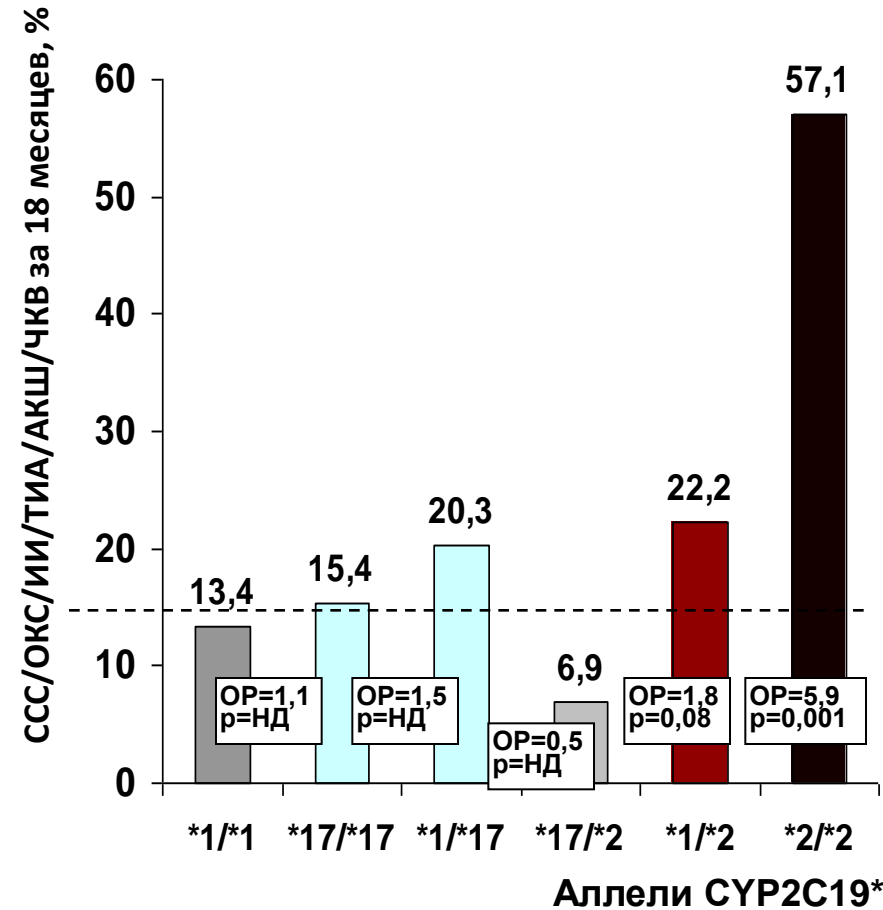


Носительство аллелей CYP2C19* (метаболизм клопидогрела) и сосудистые осложнения у больных стабильной ИБС (Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст)

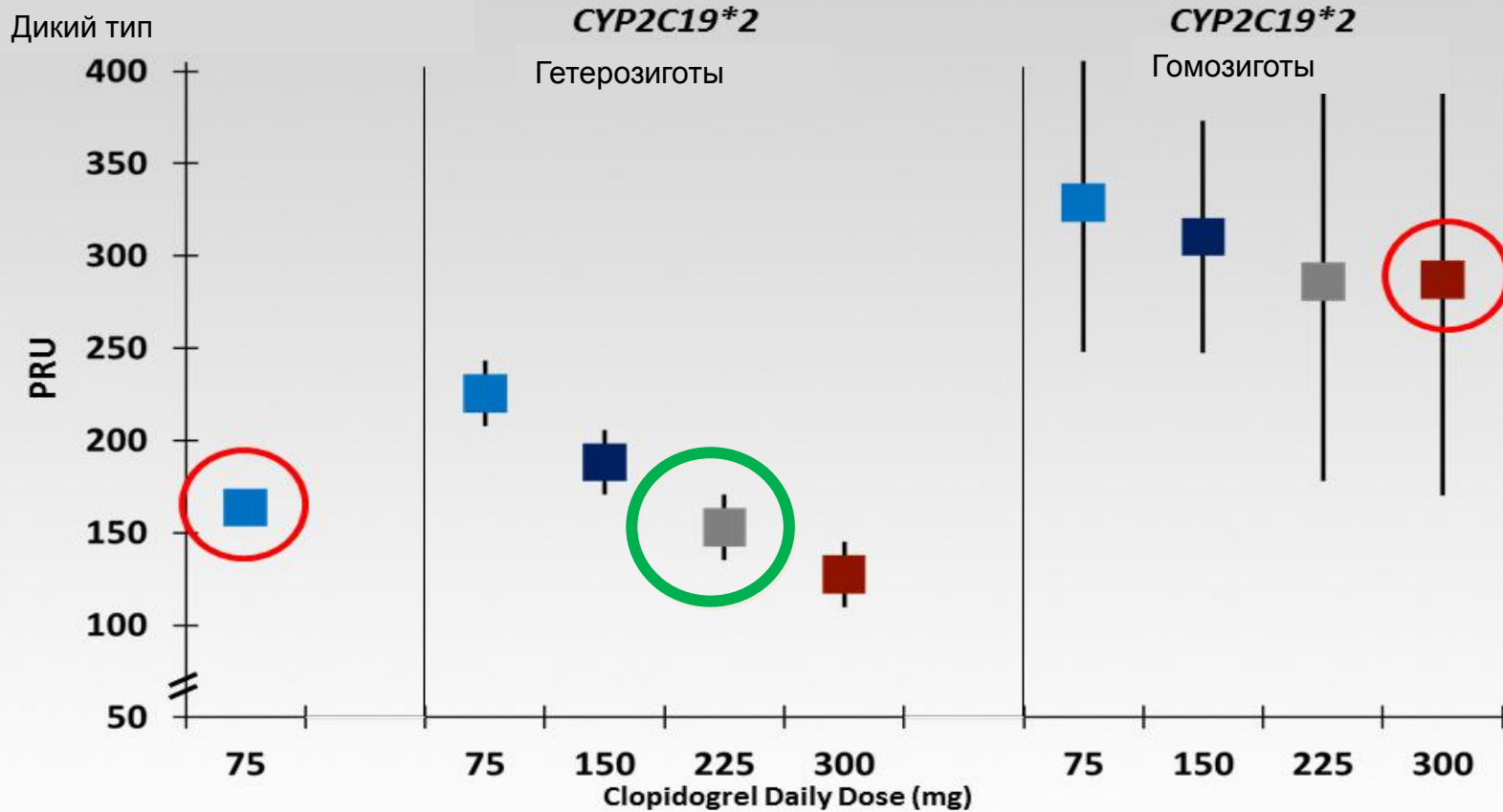
n=399



** носителей редко встречающейся аллели ослабленного метаболизма *3 не обнаружено



ELEVATE. Увеличение дозы клопидогрела и остаточная реактивность тромбоцитов у гомо- и гетерозигот *CYP2C19**2



Squares = mean values; vertical lines = 95% confidence intervals

Mega JL, et al. JAMA. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]



□ Увеличение дозы клопидогрела до 225 мг в день у гетерозигот по *CYP2C19**2 позволяет достичь снижения ОРТ, наблюдаемого у носителей дикого типа при использовании дозы 75 мг в день

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты.



ESC GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011.

□ Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом (IIb B)



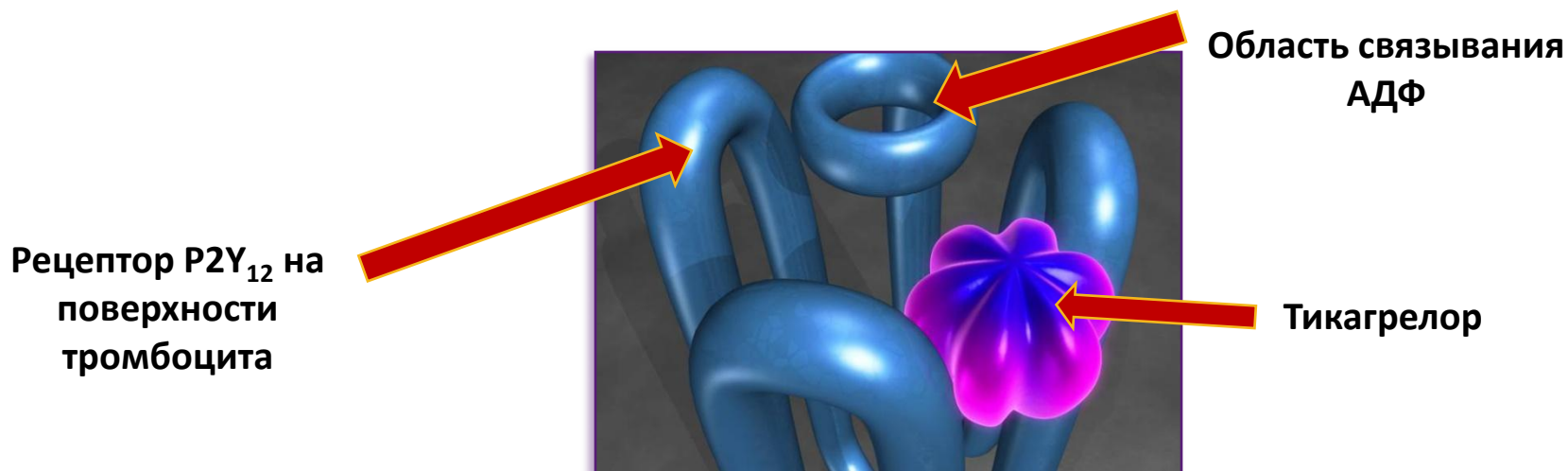
2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

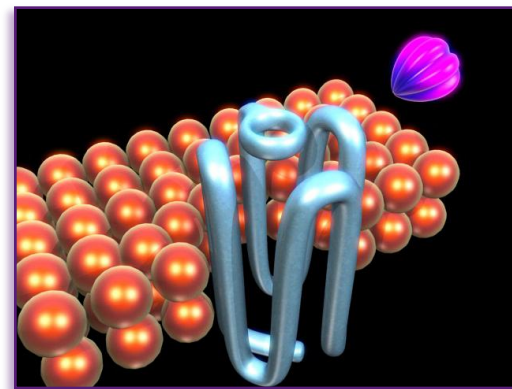
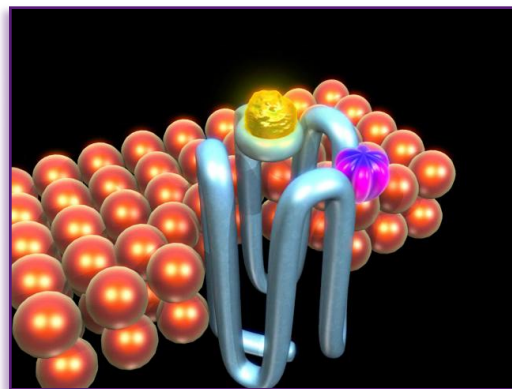
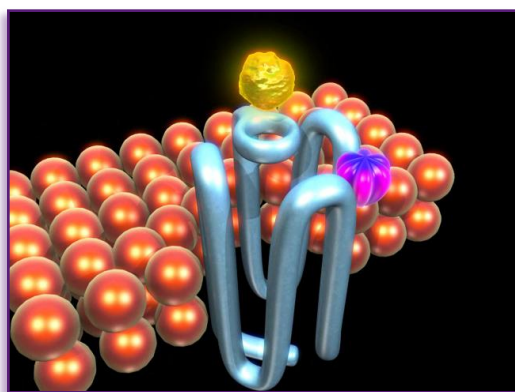
(Circulation. 2011;123:2022–2060.)

□ Исследование функции тромбоцитов (IIb B) и генотипирование CYP2C19 (IIb C) у больных ОКС без ↑ST /ЧКВ, получающих тиенопиридины, может быть выполнено, если это может повлиять на выбор лечения (IIb B)

Механизм действия тикагрелора



Тикагрелор не взаимодействует с областью связывания АДФ на рецепторе



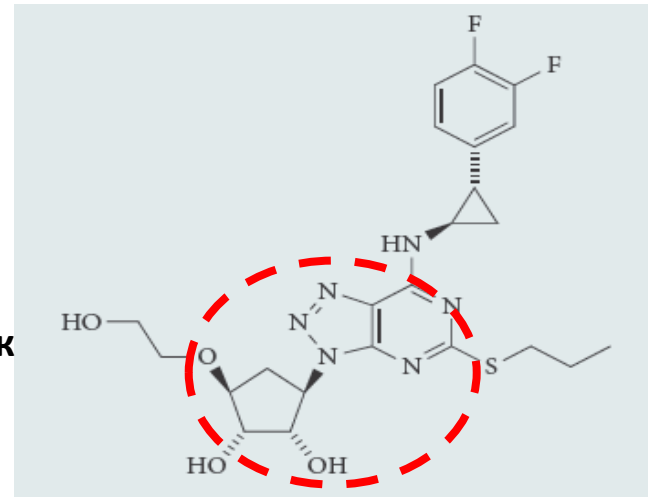
Тикагрелор связывается непосредственно с рецептором P2Y₁₂, приводя к обратимому ингибированию активации и агрегации тромбоцитов

Husted S, et al. *Euro Heart J.* 2006;27:1038–1047.

Gurbel PA, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):989–1004.

Van Giezen JJ, et al. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1556–1565.

ТИКАГРЕЛОР



□ Новый химический класс P2Y₁₂ ингибиторов

- **Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (ЦПТП): не относится к тиенопиридинам и аналогам АТФ**
(структура молекулы похожа на аденозин)

□ Прямое действие

- Не пролекарство, не активируется в печени²
- Начало действия в течение 2-х часов³; пик в плазме через 2–3 часа⁴
- В большей степени и более устойчиво, чем клопидогрел ингибирует тромбоциты^{3, 5}

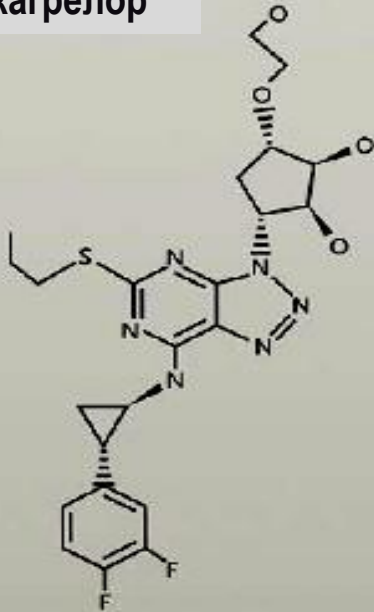
□ Обратимое связывание

- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36–48 часов⁶
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

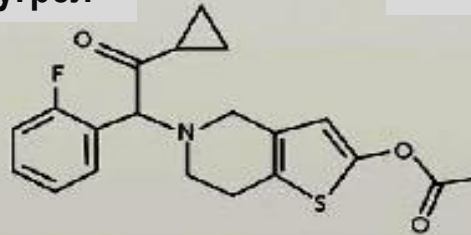
1. Springthorpe B et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013–18.
2. van Giezen JJ, Humphries RG. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:195–204.
3. Husted SE et al. *Eur Heart J* 2006;27:1038–47.
4. Peters G, Robbie G. *Haematologica* 2004;89(suppl 7):14–15.
5. Storey RF et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;19:1852–56.
6. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Feb;9(2):154-69.

БЛОКАТОРЫ P₂Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ

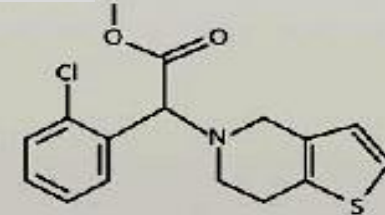
Тикагрелор



Празугрел



Клопидогрел



Нет превращения

Тикагрелор

Празугрел

Клопидогрел

полиморфизмы
гена ABCB1,
контролирующего
P гликопротеин

1-e

CYP-dependent
oxidation
CYP1A2
CYP2B6
CYP2C19

1

CYP-dependent
oxidation
CYP3A4/5
CYP2B6
CYP2C19
CYP2C9
CYP2D6

2-e

CYP-dependent
oxidation
CYP2C19
CYP3A4/5
CYP2B6

Binding

Platelet

P2Y₁₂

Ингибиторы P₂U₁₂ рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращение в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2-4 часа	30 минут	30 минут
Длительность эффекта	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня
Прекращение действия	медленно	медленно	быстрее
Прекращение приёма перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приёма	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ P₂Y₁₂+АСПИРИН vs КЛОПИ (300+75 мг) +АСПИРИН

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 2010 n=25086	Клопи 600+150 (7дн)→ 75мг	↓ST- 63% ↑ST- 37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/ 4,4 ↓OP=14% <u>Тромбоз стента</u> ↓OP=31%	2,1/2,2	2,5 / 2,0 p=0,01
TRITON TIMI28 2007 n=13608	Празу- грел 60+10 мг	↓ST- 74% ↑ST- 26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓OP=27% <u>Тромбоз стента</u> 1,1 /2,4, p<0,001	2,1/2,4	2,4/1,8, p=0,03 При АКШ 13,4/3,2, p<0,001
PLATO* 2009 n=18624	Тикагре- лор* 180 мг+ 90 мгx2p	↓ST- 59% ↑ST- 38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7 p=0,001 ↓OP=16%	4,0/5,0 p=0,001	11,6/11,2 - ВСЕ 4,5/3,8 p=0,03 - без АКШ

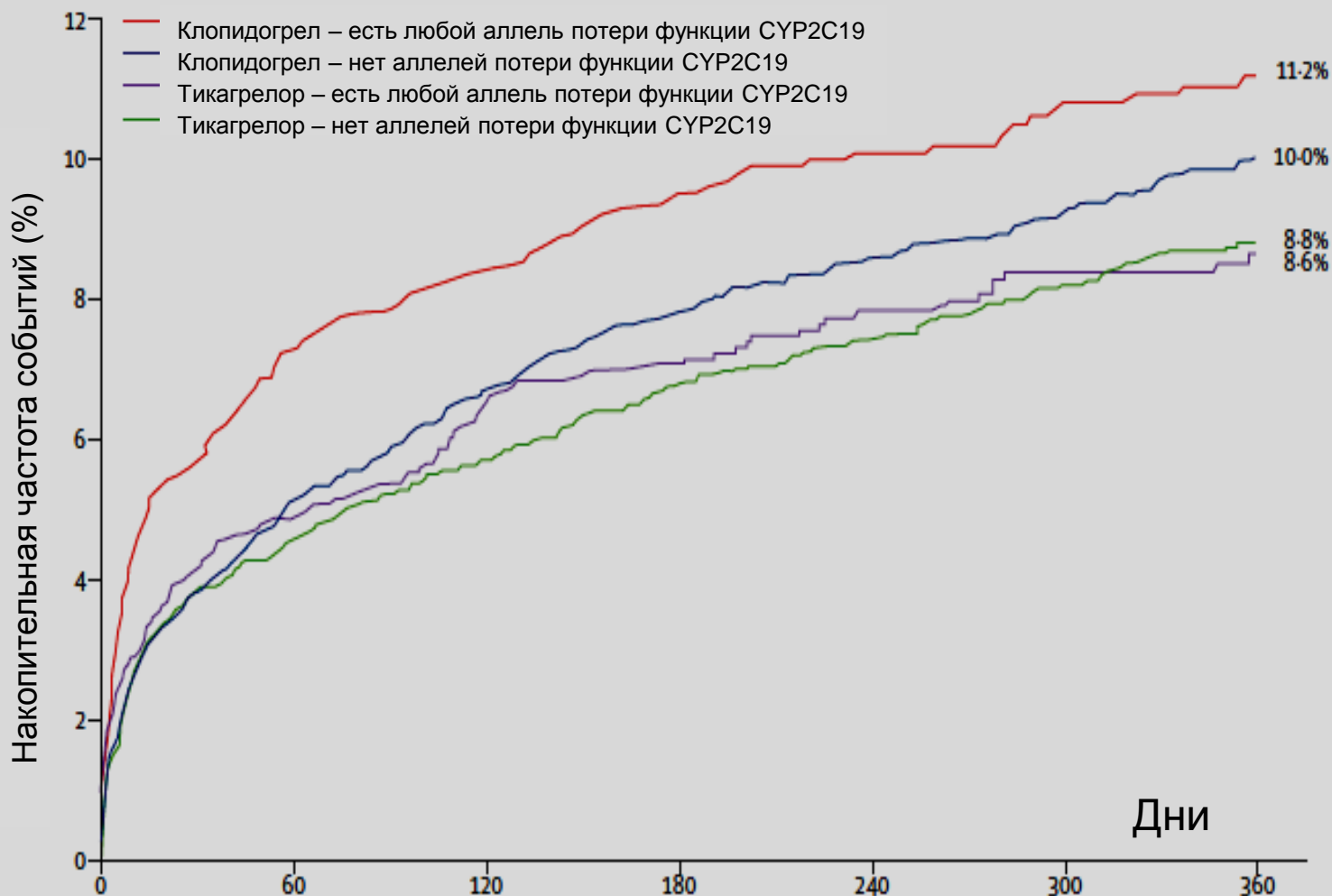
*- Допустимая доза клопи (300-600)+75 мг

PLATO. Первичная конечная точка в зависимости от носительства аллелей CYP2C19

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

Lars Wallentin, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, Hugo Katus, P Gabriel Steg, Svati H Shah, Richard C Becker, for the PLATO investigators

www.thelancet.com Published online August 29, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3



ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты. (2)

<p><u>Тикагрелор</u> (180+90мгх2р/день) рекомендован <u>всем</u> больным <u>среднего и высокого риска</u> (↑тропонина) <u>независимо от стратегии лечения и предварительно назначенного клопидогрела</u>, в последнем случае клопидогрел следует отменить)</p>	I	B
<p><u>Празугрел</u> (60+10 мгх1р/день) рекомендован для больных не получивших P₂U₁₂ ингибиторы (особенно у больных <u>СД</u>) <u>с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ</u> если нет высокого риска жизнеугрожающих <u>кровоотечений</u> или других противопоказаний*</p>	I	B
<p><u>Клопидогрел</u> (300+75 мг/день) рекомендован в случае, <u>если больной не может получить тикагрелор и празугрел</u></p>	I	A
<p>Нагрузочная доза клопидогрела в 600 мг (+ 300 мг перед ЧКВ после нагрузочной дозы 300 мг) рекомендована для больных, подвергаемых ЧКВ, в случаях, когда недоступен тикагрелор и празугрел</p>	I	B
<p>Поддерживающая доза клопидогрела в 150 мг может быть рассмотрена на протяжении первых 7 дней у больных, подвергнутых ЧКВ без высокого риска кровоотечений</p>	IIa	B
<p>В рутинной практике увеличение поддерживающей дозы клопидогрела на основании изучения функции тромбоцитов не рекомендуется, но данный подход может быть использован в отдельных случаях</p>	IIb	B
<p>Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом</p>	IIb	B

* - в рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда, 2010 г. празугрел имеет уровень II a, но там имеется в виду вся группа в целом, включая предварительно получивших клопидогрел и пациентов с неизвестной коронарной анатомией.

Антитромбо- тицарные	Класс, уровень	Детали
Аспирин	I B	
Ингибиторы P ₂ U ₁₂ рецепторов I A:		
Клопидогрел	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нагрузочная доза -600 мг
Празугрел 60 мг	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Противопоказан после ТИА/ИИ ▪ Не рекомендован лицам >75 лет ▪ Лицам с массой <60кг ↓ дозу
Тикагрелор, 180 мг	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Двухразовый приём, важно обеспечить приверженность к лечению