

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К
КЛОПИДОГРЕЛЮ, У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЦЕНТРАЛЬНОМ РЕГИОНЕ РФ**

Комаров А.Л.¹, Панченко Е.П.¹

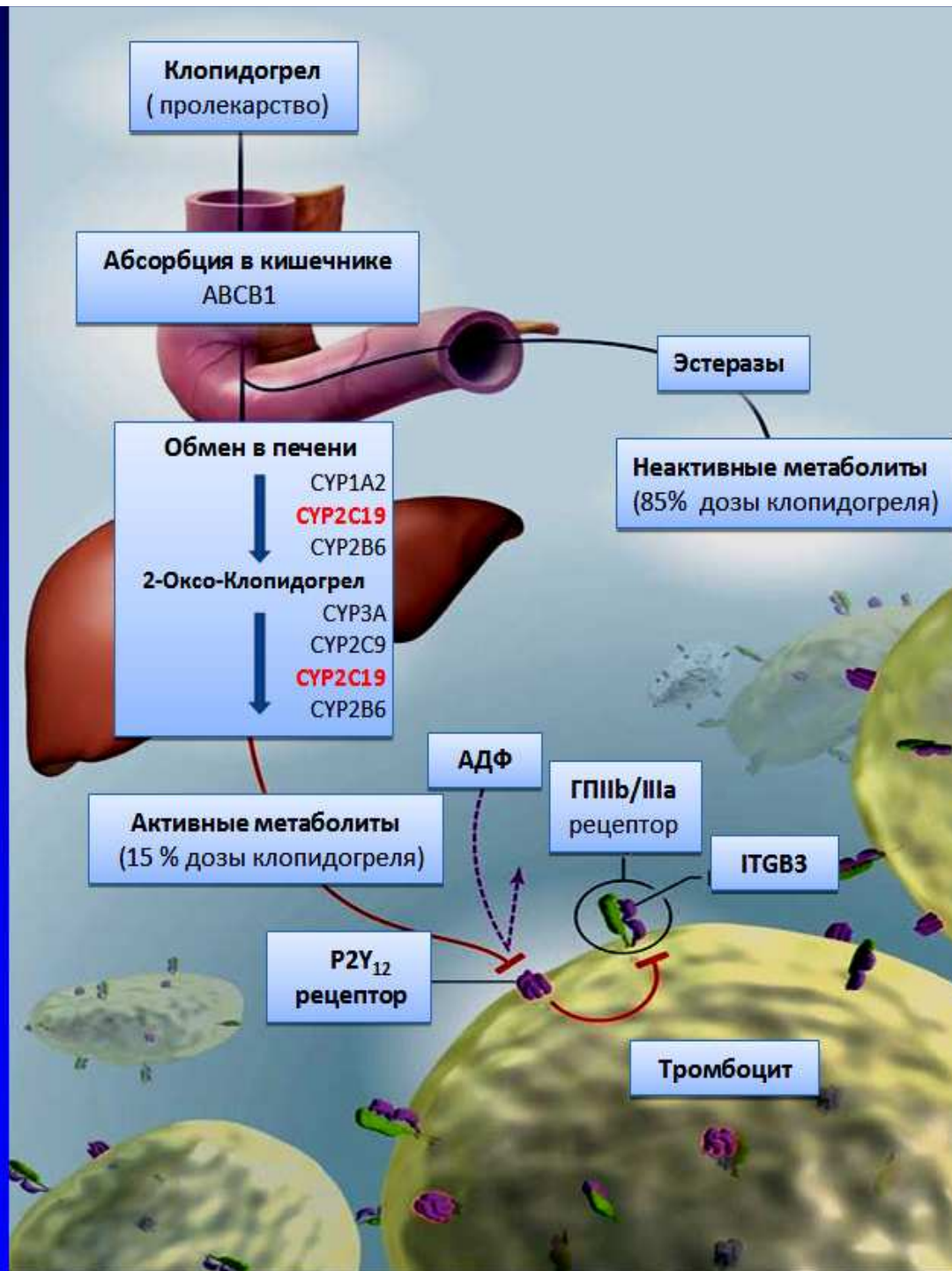
Донников А.Е.², Шахматова О.О.¹, Джалилова Г.В.¹,

Илющенко Т.А.¹

1. ФГУ РКНПК МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

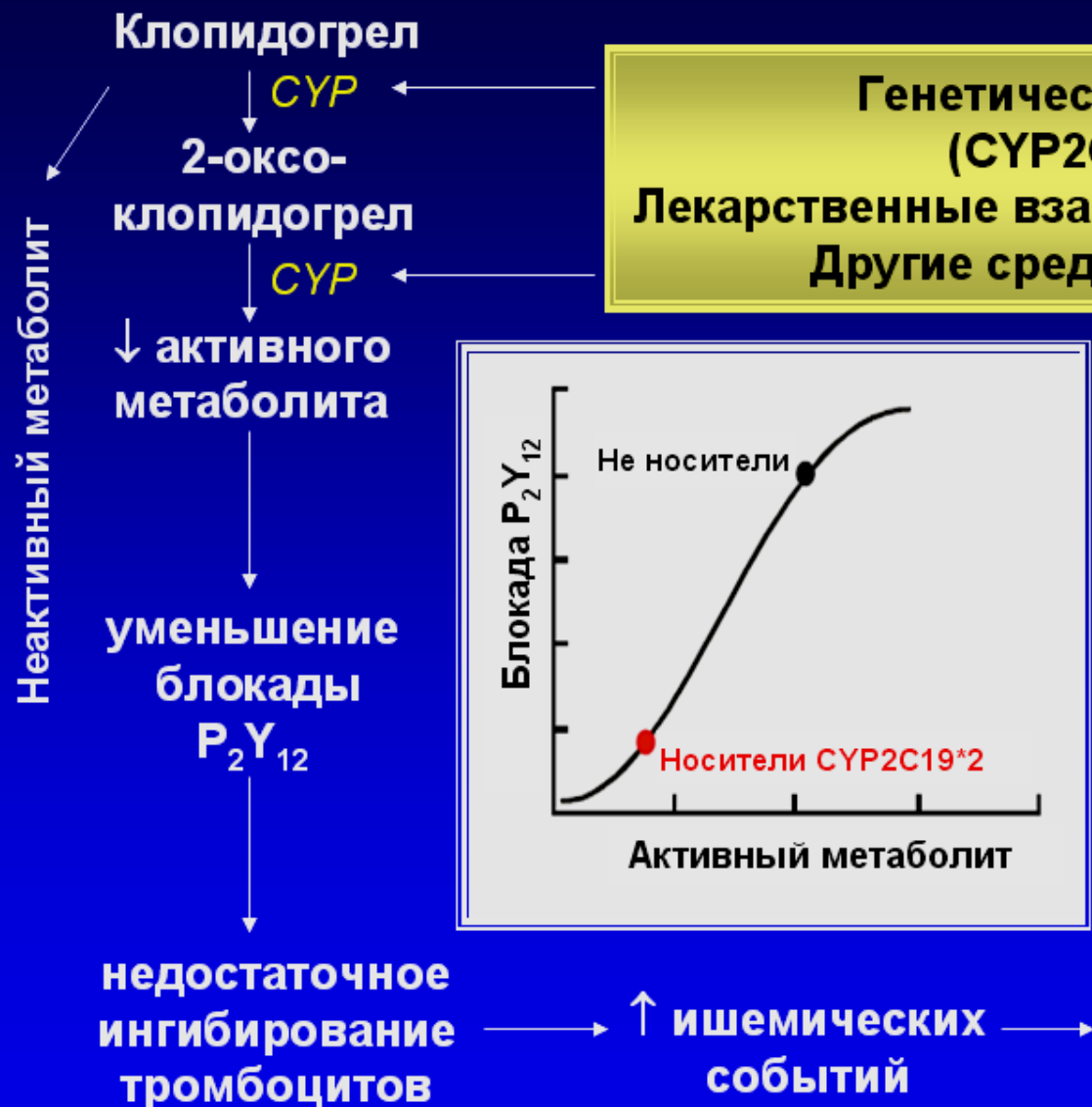
2. ЗАО «НПФ ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ»

Метаболизм клопидогрела

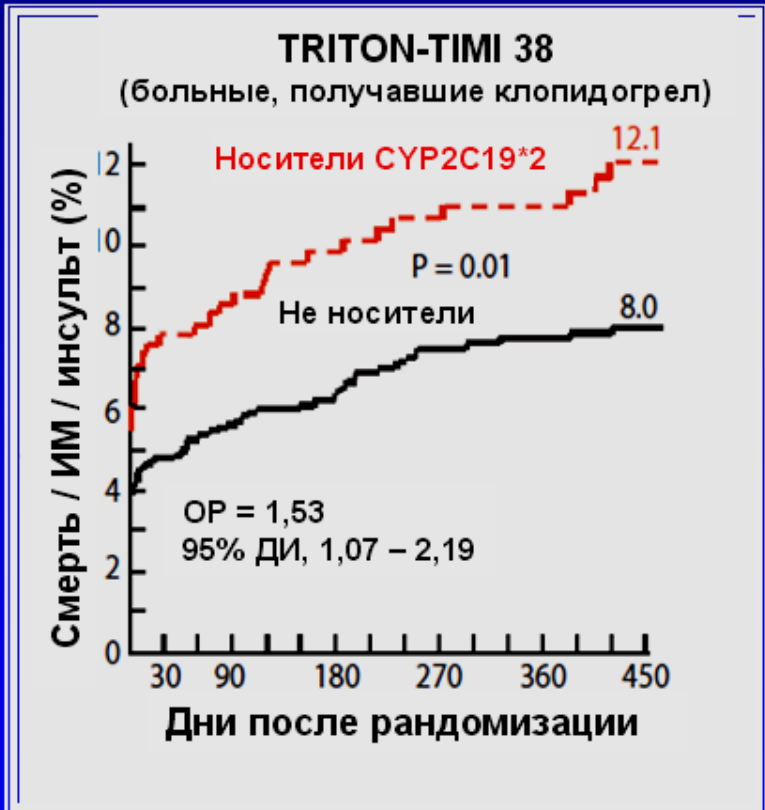


Simon T, et al. с изменениями.
N Engl J Med. 2009 22;360(4):363-75

Нарушение реакции на клопидогрел – причина недостаточной эффективности терапии



Генетические факторы (CYP2C19*2, ...)
Лекарственные взаимодействия (ИПП, ...)
Другие средовые факторы



Цель исследования

Выявление генетических и лекарственных факторов, влияющих на эффективность клопидогрела у больных **стабильной ИБС**, проживающих **в центральном регионе РФ**.

Критерии включения

1. Амбулаторные больные старше 45 лет с ИБС (не менее одного критерия):

- стабильная стенокардия II – III ФК
- анамнез ОКС > 1 месяца назад
- анамнез операции коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства

2. Запланированная терапия клопидогрелом

Стабильная ИБС, консервативное лечение	Анамнез ЧКВ и/или ОКС менее 1 года назад
Клопидогрел 75 мг /сут	Клопидогрел 75 – 150 * мг/сут + АСК 100 мг /сут

** Допускалось увеличение дозы клопидогрела до 150 мг /сут в течение первых 2-х месяцев после ЧКВ (по усмотрению лечащего врача)*

Дизайн исследования

ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Возраст > 45 лет.
2. Документированная ИБС.
3. Терапия:
антиагреганты:
 - Клопидогрел;
 - Клопидогрел + АСК;статины;
β-блокаторы;
ИАПФ.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. Клинико-инструментальное:
 - ФР атеротромбоза;
 - поражение основных артериальных бассейнов.
2. Генотипирование (обмен клопидогрела)
 - всасывание (ABCB1);
 - метаболическая активация (CYP2C19*2).

ПРИЕМ КЛОПИДОГРЕЛА

18 месяцев

1. **Атеротромбоз:**
 - С-с. смерть;
 - ОКС;
 - Ишемич. инсульт;
 - ТИА;
 - периф. тромбоз.
2. Реваскуляризация пораженного артериального бассейна
3. Кровотечения (TIMI)

Факторы риска атеротромбоза у обследованных больных ИБС (n=399)

	Группа 1 Клоп. 75мг/сут	Группа 2 Клоп. 75-150мг/сут + АСК 100 мг/сут
Количество больных (муж./жен.)	83 (58 / 25)	316 (256/60)
Возраст, годы (M±m)	60,9± 9	58,4 ± 0,5
Артериальная гипертензия, n (%)	70 (84%)	274 (86,7%)
Гиперхолестеринемия*, n (%)	74 (89,2%)	302 (95,5%)
Курение		
• в анамнезе, n (%)	30 (36,1%)	117 (37,0%)
• в настоящее время, n (%)	21 (25,3%)	77 (24,4%)
Ожирение (ИМТ> 30 кг/м ²), n (%)	31 (37,4%)	101 (32,0%)
Сахарный диабет, n (%)	24 (28,9%)	53 (16,8%)
Мерцательная аритмия, n (%)	3 (3,6%)	23 (7,3%)
Клир. креатинина, мл/мин	85,9 ±2,6	92,7 ±1,6
Клир. креатинина < 60 мл/мин, n (%)	10 (12,0%)	31 (9,8%)

* Один из критериев: уровень общего ХС ≥5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,0 ммоль/л, либо прием гиполипидемических препаратов.

Поражение основных сосудистых бассейнов у обследованных больных ИБС

	Группа 1	Группа 2
ИБС	83 (100%)	316 (100%)
Стенокардия напряжения II – III ФК	57 (68,7%)	258 (81,6%)
• Перенесенный эпизод ОКС	55 (66,3%)	216 (68,4%)
- ≤ 1 месяца назад	-	2 (0,6%)
• Выполненное ЧКВ	22 (26,5%)	293 (92,7%)
- ≤ 1 месяца назад	-	266 (84,2%)
• Выполненное АКШ	12 (14,5%)	23 (7,3%)
Сопутствующая ЦВБ	21 (25,3%)	49 (15,5%)
• Ишемический инсульт / ТИА > 2 месяцев назад	12 (14,5%)	24 (7,6%)
• Стеноз сонной артерии более 50%	14 (16,9%)	34 (10,7%)
• Эндартеректомия/ ангиопластика > 2 мес.назад	5 (6%)	5 (1,6%)
Сопутствующий периферический атеросклероз	18 (21,7%)	43 (13,6%)
• Лодыжечно-плечевой индекс <0,9	17 (20,5%)	31 (9,8%)
• перемежающаяся хромота	12 (14,5%)	31 (9,8%)
• Ампутация нижних конечностей	0	1 (0,3%)
• Шунтирование /ангиопластика > 2 мес. назад	2 (2,4%)	2 (0,6%)

Сердечно-сосудистые события в течение 18 месяцев терапии клопидогрелом

	Группа 1 n = 83	Группа 2 n = 316	Всего n = 399
• Сердечно-сосудистая смерть	-	6	6
• Внезапная смерть	-	4	4
• Фатальный инфаркт миокарда	-	2	2
• Инфаркт миокарда	-	4	4
• Нестабильная стенокардия	2	14	18
• Ишемический инсульт	2	3	5
• Транзиторная ишемическая атака	2	5	7
• Тромбоз периферических артерий	1	-	1
Атеротромботические события (все)	7 (8,4%)	32 (10,1%)	39 (9,8%)
• Чрескожное коронарное вмешательство	2	15	17
• Коронарное шунтирование	6	3	9
• Каротидная эндартерэктомия	1	3	3
• Шунтирование артерий нижних конечностей	-	2	2
Атеротромботические события + потребность в реваскуляризации	16 (19,3%)	54 (17,1%)	70 (17,5%)

Геморрагические осложнения (TIMI) в течение 18 месяцев терапии клопидогрелом

	Группа 1 n=83	Группа 2 n=316
Большие кровотечения	—	—
Умеренные кровотечения: – Желудочно-кишечные кровотечения, n – Макрогематурия, n	—	3* 1**
Малые кровотечения (подкожные гематомы, носовые, геморроидальные кровотечения и т.п.), n	5	15
Всего, n (%)	5 (6,0%)	19 (6,0%)

* один случай ЖКК на фоне приема клопидогрела 150 мг/сут,

** на фоне приема клопидогрела 150 мг/сут

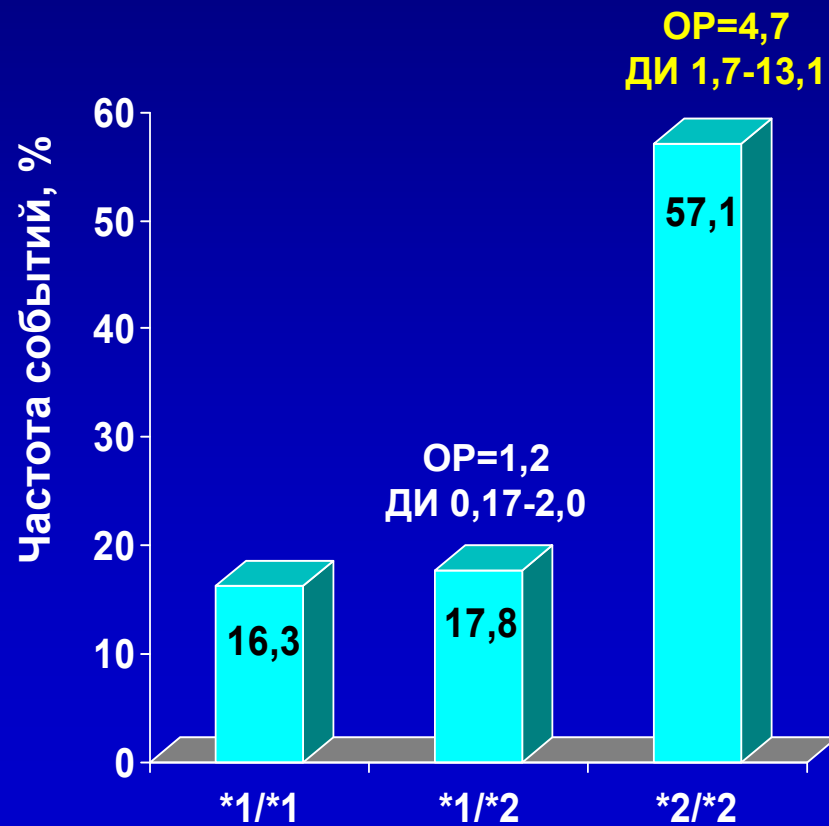
Носительство некоторых полиморфизмов генов, контролирурующих обмен клопидогрела

	Группа 1 n=83	Группа 2 n=316	Всего n= 399
СYP2C19*2 (G681A)			
AA, n (%)	1(1,25%)	6 (1,9%)	7 (1,8%)
GA, n (%)	17 (21,25%)	84 (26,6%)	101 (25,5%)
GG, n (%) – дикий тип	62 (77,5%)	226 (71,5%)	288 (72,2%)
ABCB1 (C3435T)			
TT, n (%)	17 (21,25%)	56 (17,7%)	73 (18,4%)
CT, n (%)	42 (52,5%)	178 (56,3%)	220 (55,6%)
CC, n (%) – дикий тип	21 (26,25%)	82 (26,0%)	103 (26,0%)

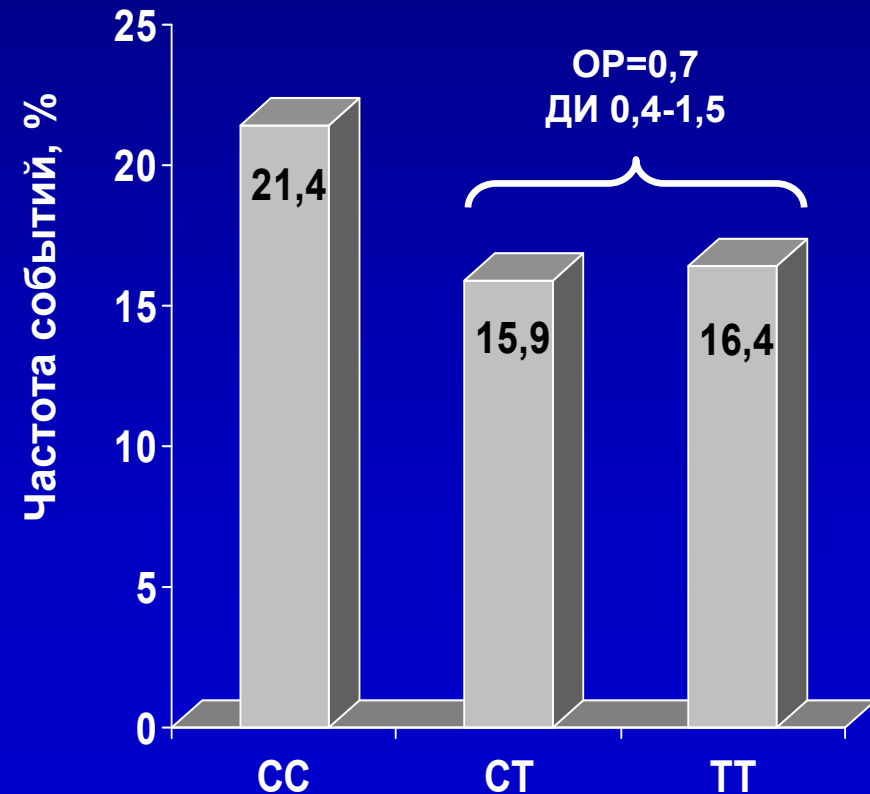
Частота сердечно-сосудистых событий в зависимости от носительства полиморизмов CYP2C19 * 2 и ABCB1 3435C→T

Однофакторный анализ

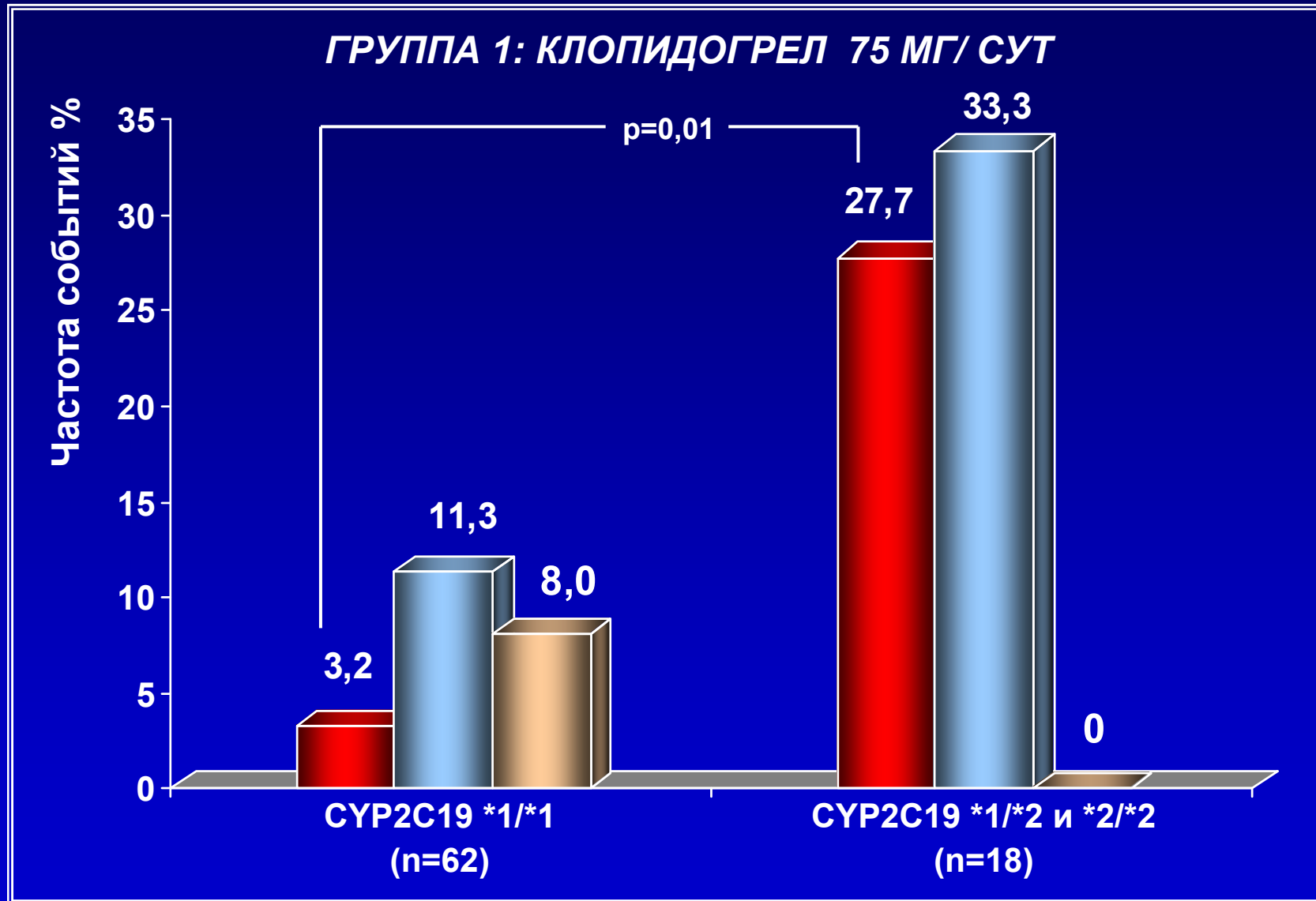
CYP2C19



ABCB1



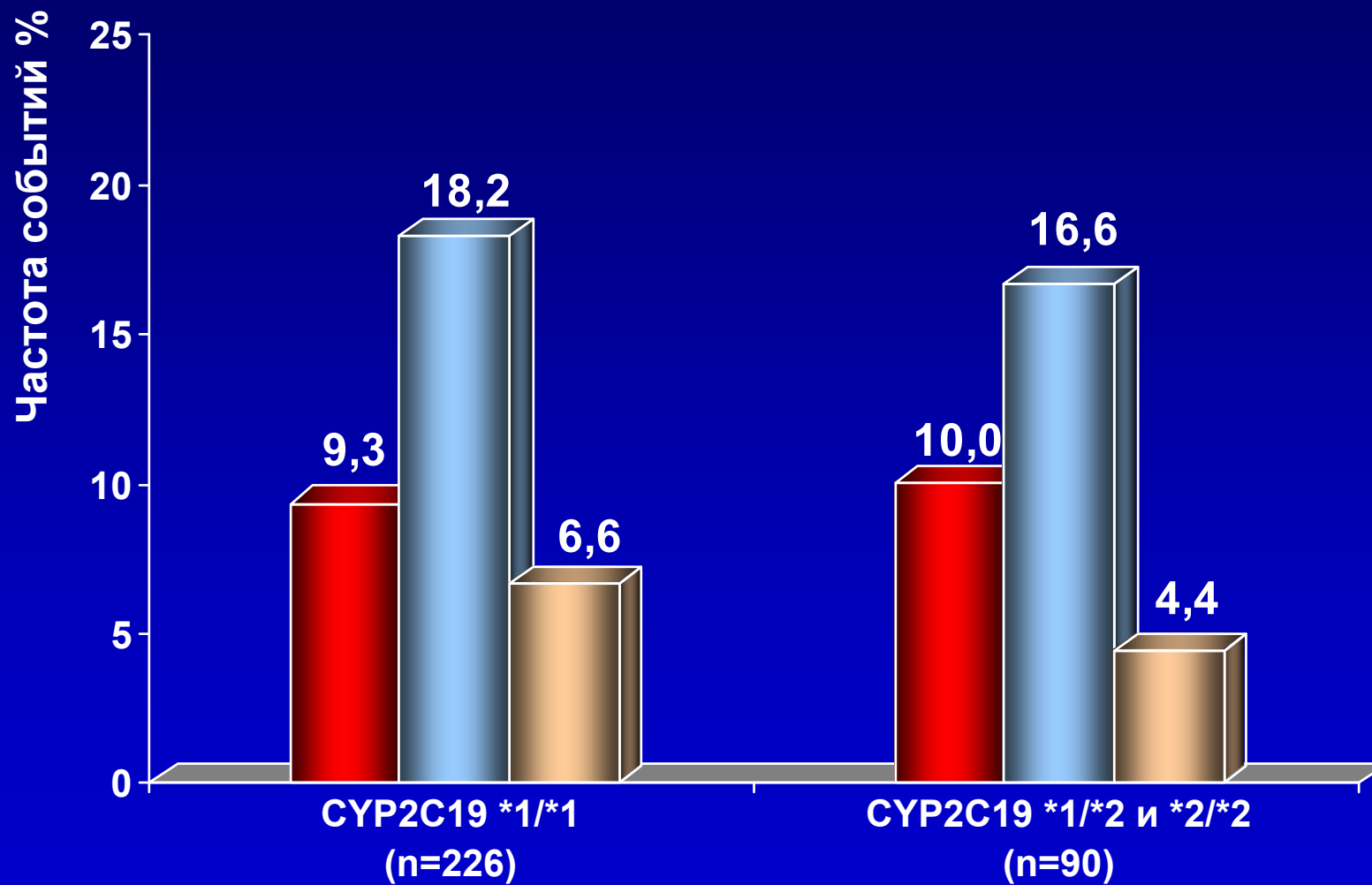
Исходы лечения в зависимости от носительства снижающих функцию аллелей CYP2C19*2



■ Тромб. осложнения ■ Тромб. осложнения + реваскуляризации ■ Кровотечения

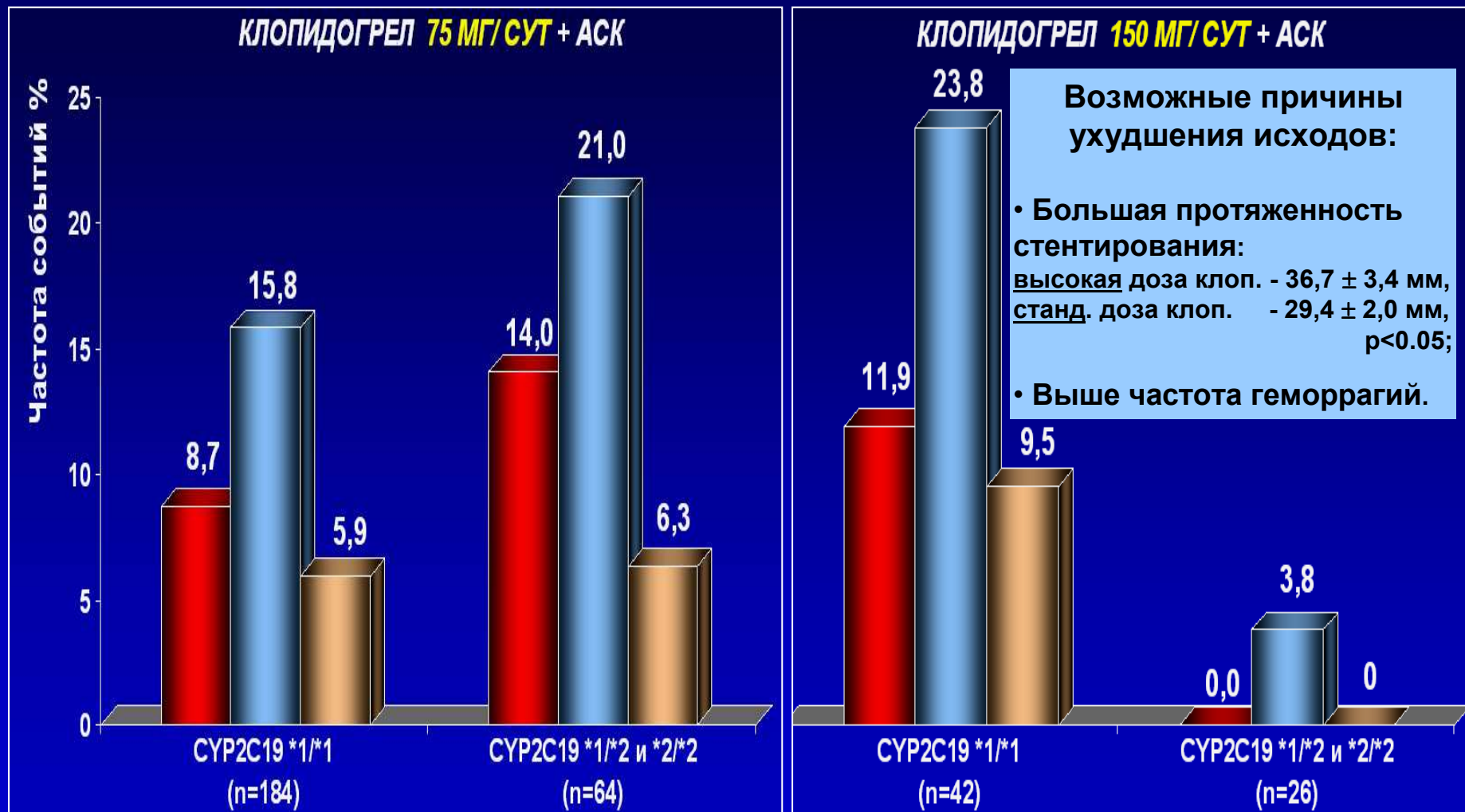
Исходы лечения в зависимости от носительства снижающих функцию аллелей CYP2C19*2

ГРУППА 2: КЛОПИДОГРЕЛ 75 либо 150 МГ/СУТ + АСК



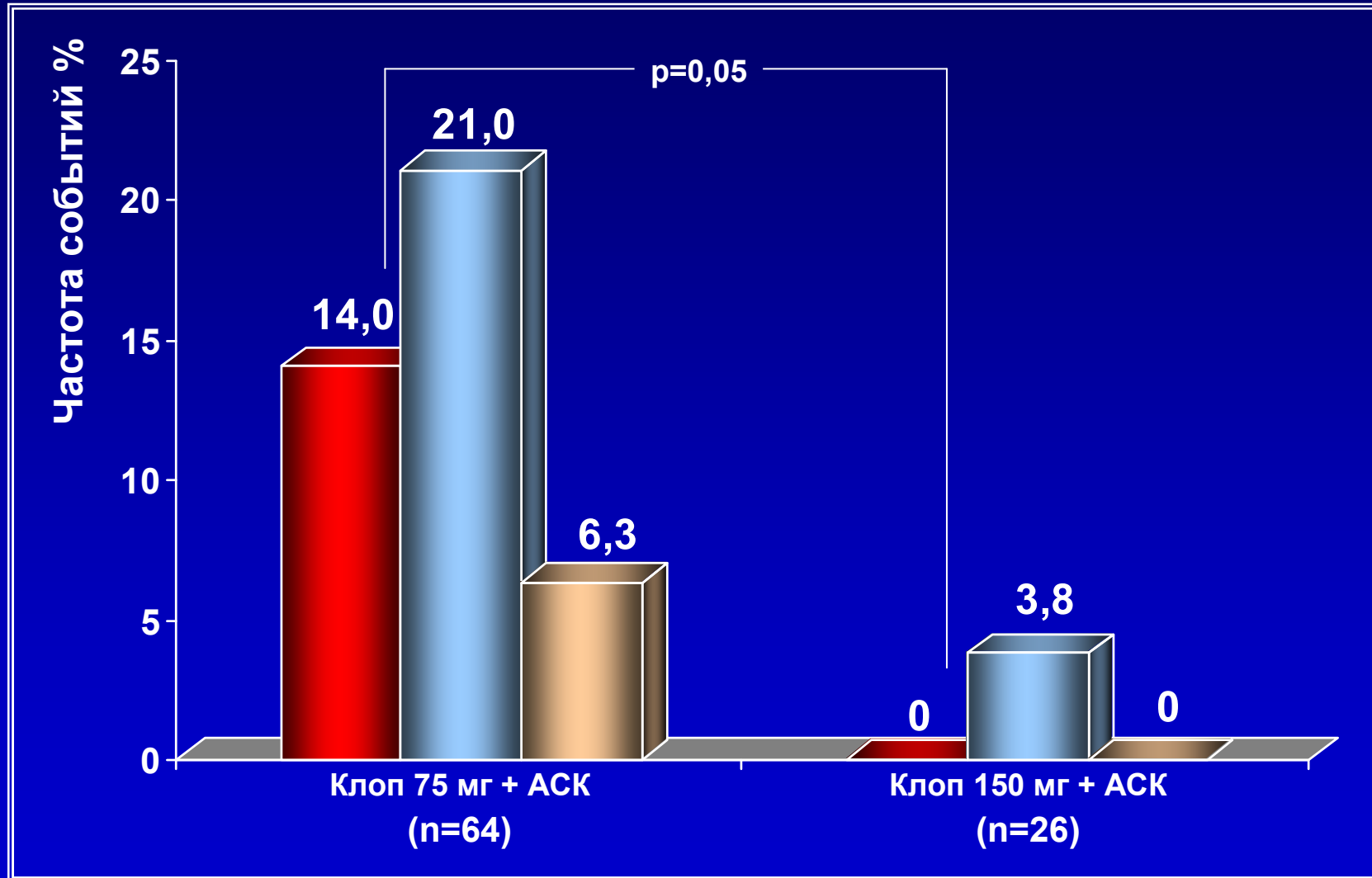
■ Тромб. осложнения ■ Тромб. осложнения + реваскуляризации ■ Кровотечения

Исходы лечения в зависимости от носительства снижающих функцию аллелей CYP2C19*2 и дозы клопидогрела



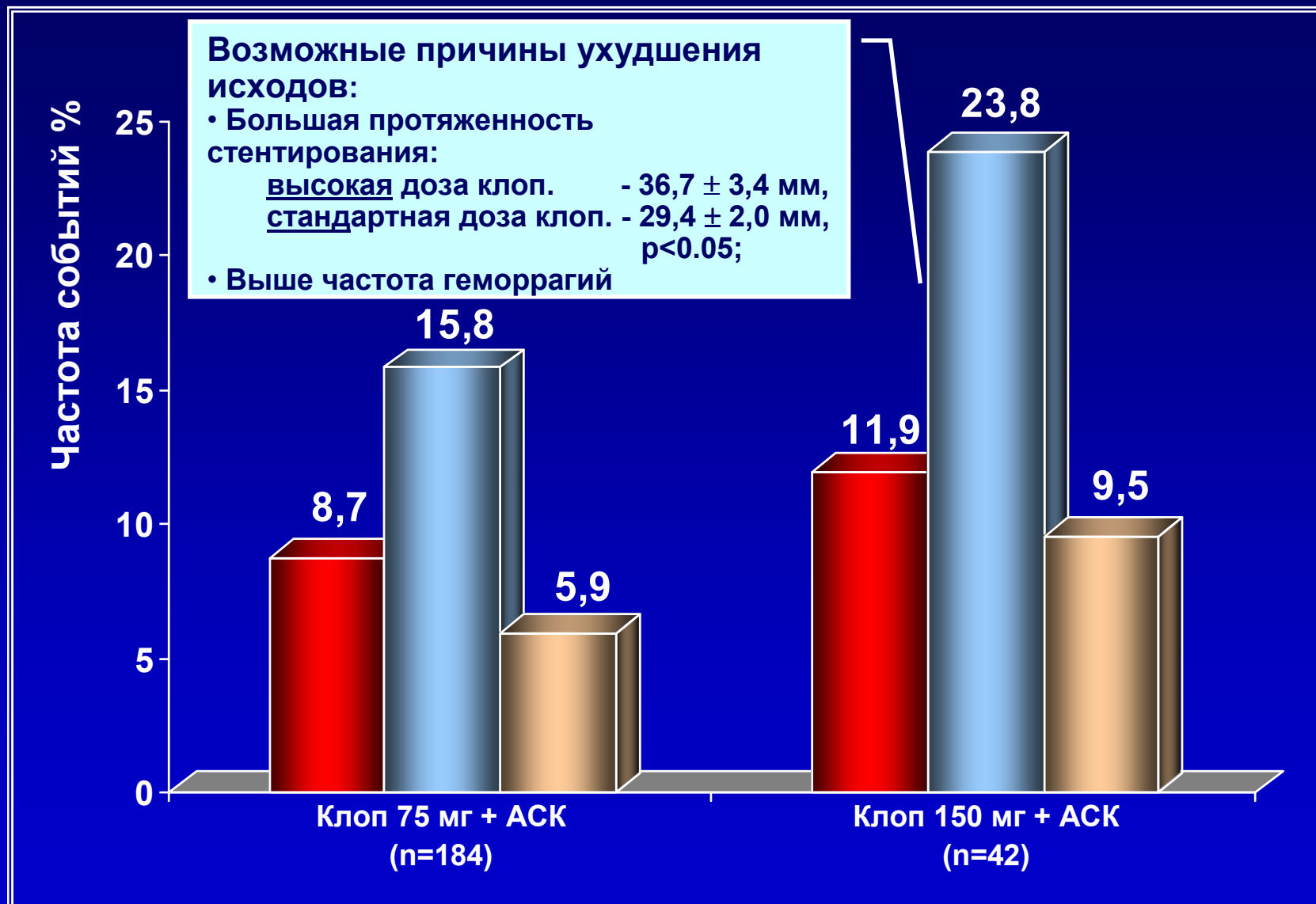
■ Тромб. осложнения
 ■ Тромб. осложнения + реваскуляризации
 ■ Кровотечения

Увеличение дозы клопидогрела у носителей аллелей CYP2C19*1/*2 или *1/*2 ассоциируется со снижением риска сосудистых событий



■ Тромб. осложнения ■ Тромб. осложнения + реваскуляризации ■ Кровотечения

Исходы лечения в зависимости от дозы клопидогрела у носителей «дикого» генотипа CYP2C19 *1/*1



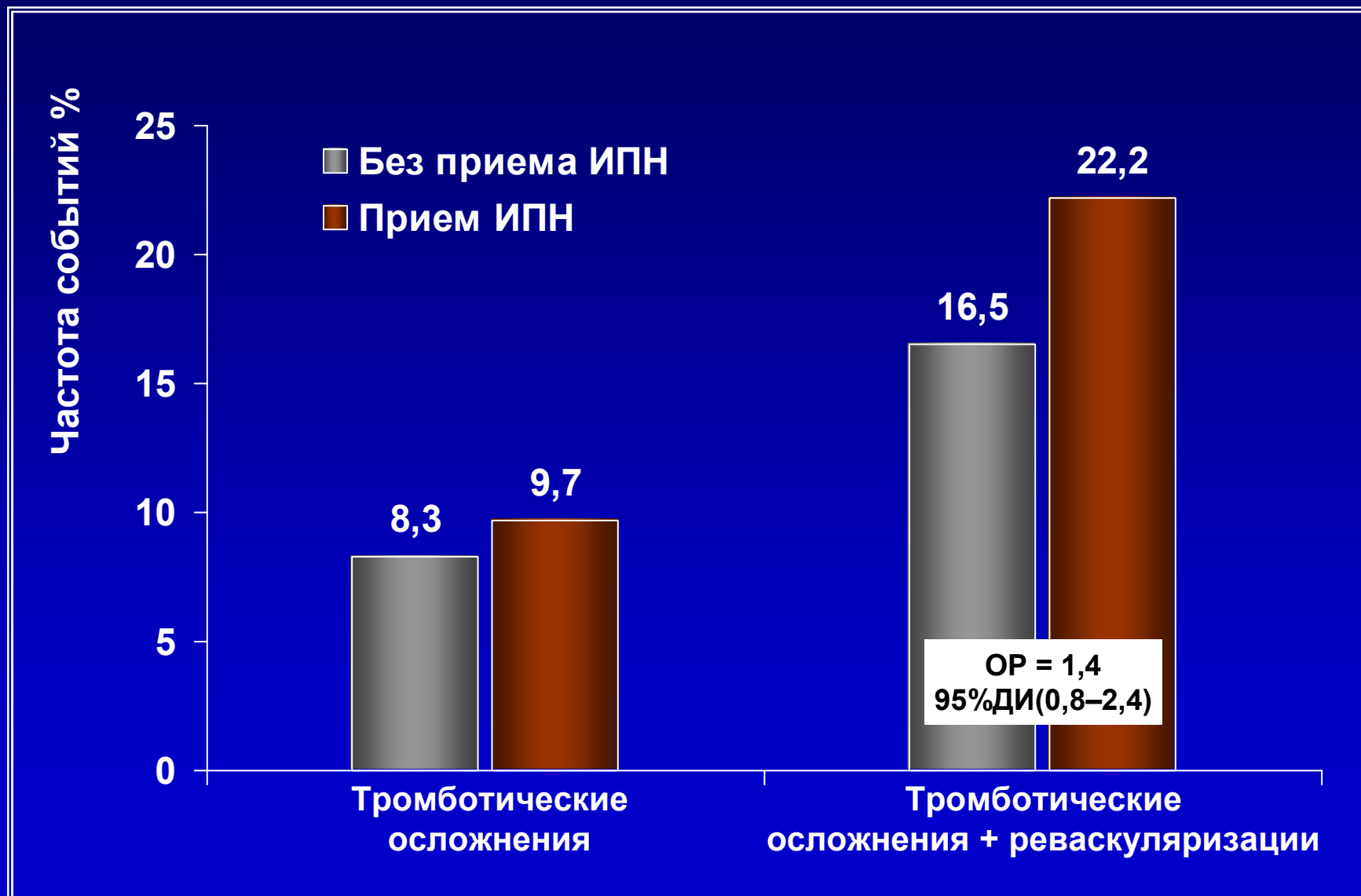
■ Тромб. осложнения ■ Тромб. осложнения + реваскуляризации ■ Кровотечения

Поражение верхних отделов ЖКТ и терапия гастропротекторами у обследованных больных ИБС

	Группа 1	Группа 2
Анамнез поражения верхних отделов ЖКТ (ЭГДС) \geq 2 месяцев назад:	24 (28,9%)	108 (34,2%)
– Язвенная болезнь	12 (14,4%)	56 (17,7%)
– Эрозии слизистой верхних отделов ЖКТ	12 (14,4%)	52 (16,4%)
Прием ИПН* (\geq 30 дней непрерывного приема в период лечения клопидогрелом)	9 (10,8%)	63 (19,9%)
- в т.ч. по поводу гастропатии	8 (9,6%)	35 (11,1%)

** > чем в 90% случаев использовался омепразол*

Влияние сопутствующего приема ИПН на исходы лечения клопидогрелом



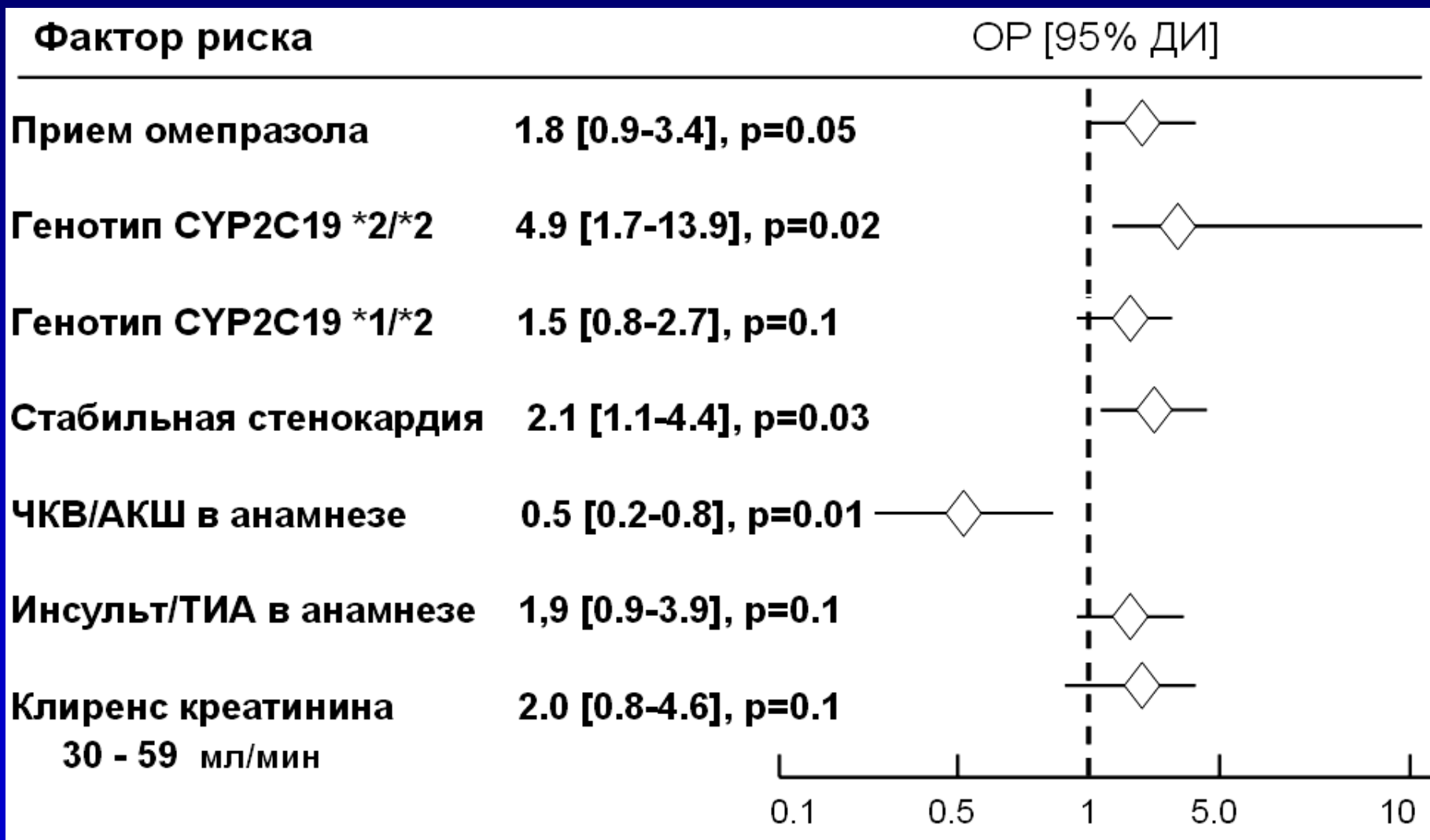
**Риск сердечно-сосудистых событий
(тромботические осложнения и реваскуляризации)
в зависимости от приема ИПН и генотипа CYP2C19 *2**

Показатель	ОР*	95% ДИ	p
Носительство CYP2C19 *2/*2	4,9	1,5 – 16,3	0,008
Носительство CYP2C19 *1/*2	1,4	0,8 – 2,6	0,2
Прием ИПН (омепразол)	1,7	0,9 – 3,2	0,08
Прием ИПН + носительство CYP2C19 *1/*2 (в сравнении с приемом ИПН у носителей «дикого» генотипа)	0,2	0,03 – 1,7	0,1

** стандартизация по полу и возрасту*

Предикторы развития сердечно-сосудистых событий (смерть / ИМ / инсульт / реваскуляризации) у больных ИБС, получавших клопидогрел

Модель многофакторного риска (Кокса)



Выводы

1. В анализируемой выборке больных стабильной ИБС, проживающих в центральном регионе РФ, частота носительства полиморфизмов генов, контролирующих обмен клопидогрела, составляет:
 - **ABCB1** (всасывание): 55,6% гетерозиготы, 18,4% гомозиготы;
 - **CYP2C19*2** (активация): 25,5% гетерозиготы, 1,8% гомозиготы.
2. Независимыми предикторами развития сосудистых событий (смерть/ИМ/инсульт/реvascularизации) у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел, являются гомозиготное носительство **CYP2C19*2/*2** (OR = 4,9, p=0,02) и сопутствующий прием **ИПН** (OR = 1,8, p=0,05).
3. Негативное влияние носительства **CYP2C19*2** на прогноз наиболее выражено у больных, получающих клопидогрел в качестве единственного антиагреганта. За 18 месяцев терапии клопидогрелом суммарная частота развития смерти, ИМ и инсульта у носителей **хотя бы одной аллели низкой активности *1/*2 или *2/*2** составила 27,7% в сравнении с 3,2% у носителей «дикого» генотипа, p=0,01.

Выводы

4. Увеличение дозы клопидогрела у носителей «дикого» генотипа **CYP2C19*1/*1** не приводит к улучшению сердечно-сосудистого прогноза и сопровождается увеличением частоты развития кровотечений.
5. У носителей генотипа ослабленного метаболизма **CYP2C19*2** на фоне увеличения дозы клопидогрела отмечена тенденция к снижению частоты развития сосудистых событий при отсутствии геморрагических осложнений.

Безопасность использования клопидогрела¹

ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert:
Approaches to the FDA “Boxed Warning”

- В настоящее время существуют возможность выявления больных, плохо отвечающих на клопидогрел, с помощью **генотипирования (CYP2C19*)** или различных лабораторных тестов.
- Целесообразность применения функционального или генетического тестирования для индивидуального подбора или коррекции антиагрегантной терапии пока не определена.
- С практической точки зрения, разумно выполнять **предварительное генотипирование** у больных, подвергаемых плановым процедурам ЧКВ высокого риска (например, при сложной коронарной анатомии или многососудистом поражении).
- У больных, идентифицированных как «плохие метаболизаторы» клопидогрела, целесообразно использовать **альтернативные режимы его дозирования**, либо применять препараты, действие которых является более стабильным и предсказуемым (**prasugrel**).

¹ *мнение экспертов Американской Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов*