



# **ФАРМАКОГЕНЕТИКА КЛОПИДОГРЕЛА И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ**

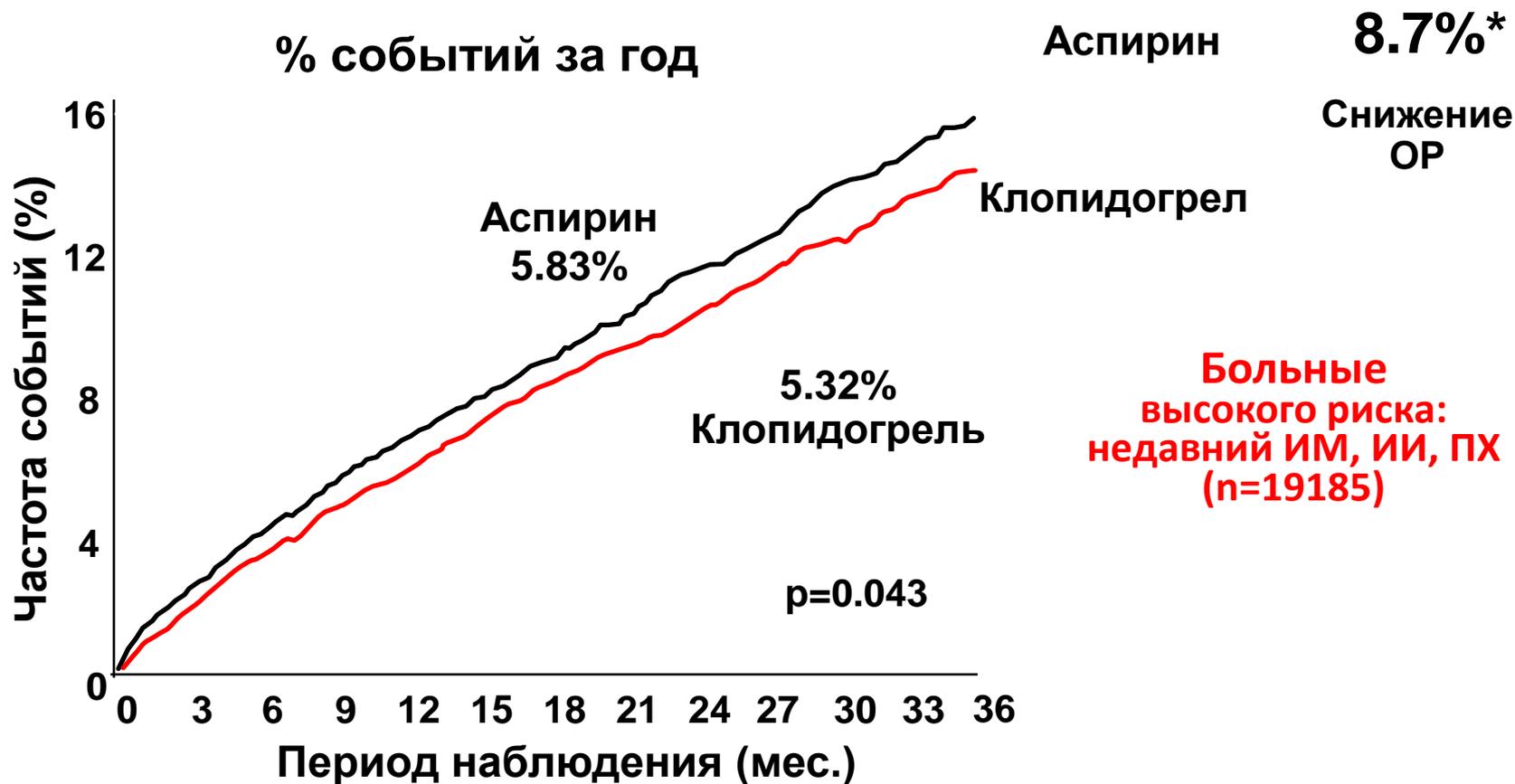
Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ  
РКНПК МЗ РФ

Москва

3 октября 2012 года

# СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КЛОПИДОГРЕЛА И АСПИРИНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИМ, ИИ, СЕРД.-СОС. СМЕРТИ



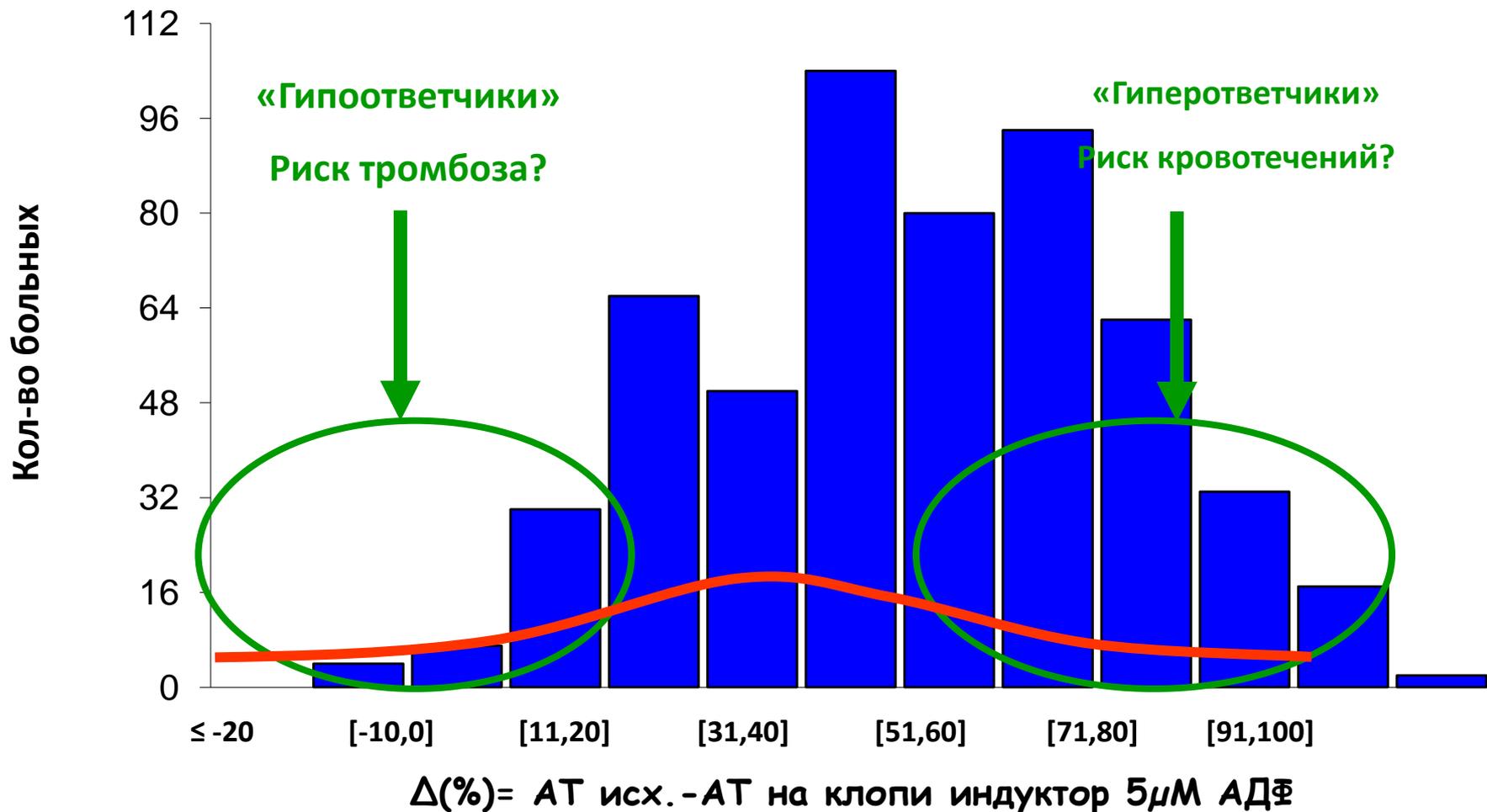
\*ITT анализ

# 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 ↓OP=20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p=0,001
CURE-PCI n=2658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓OP=30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p=НЗ

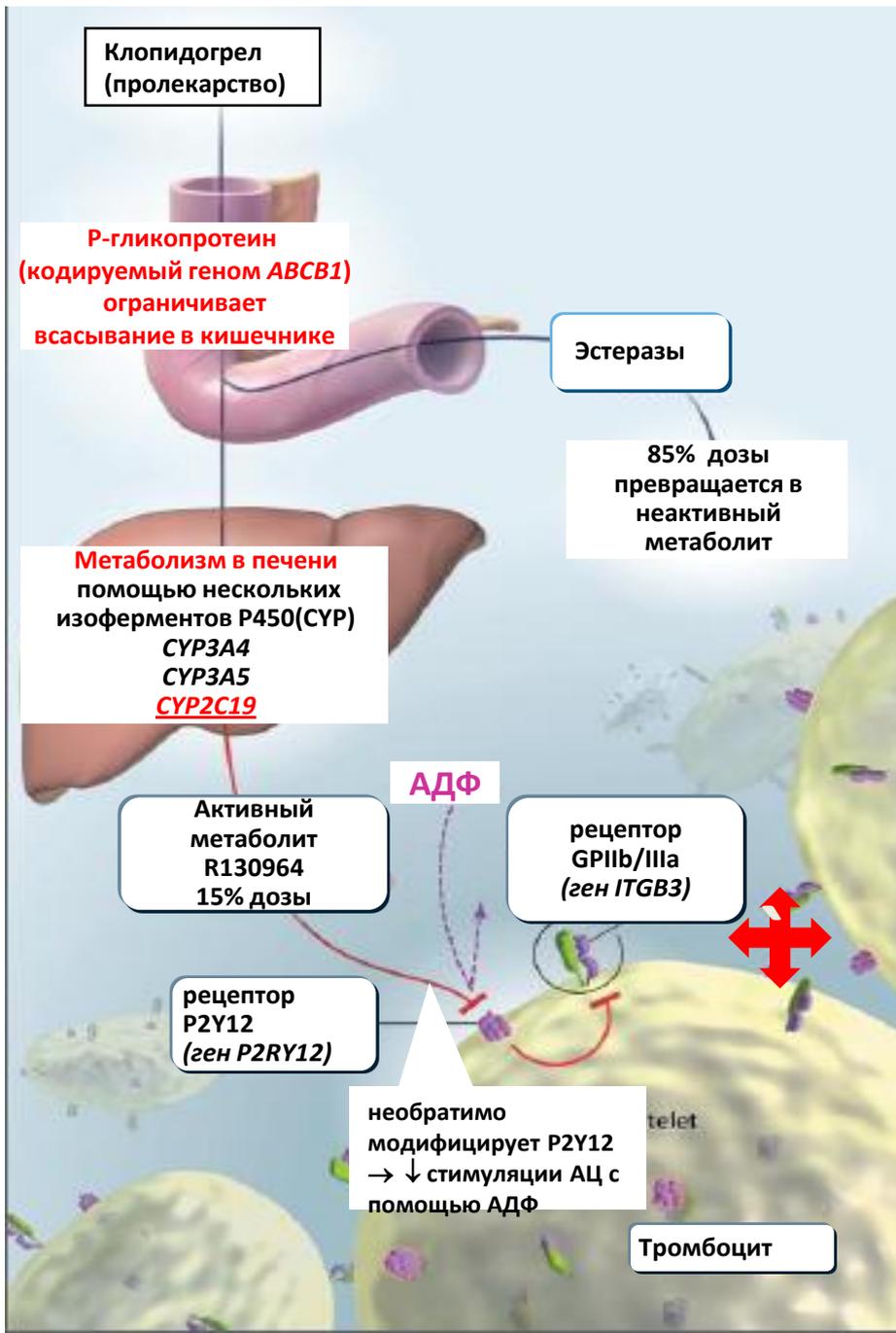
Двойная антитромбоцитарная терапия – становится стандартом лечения у больных ОКС без↑ST

# Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела



**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.

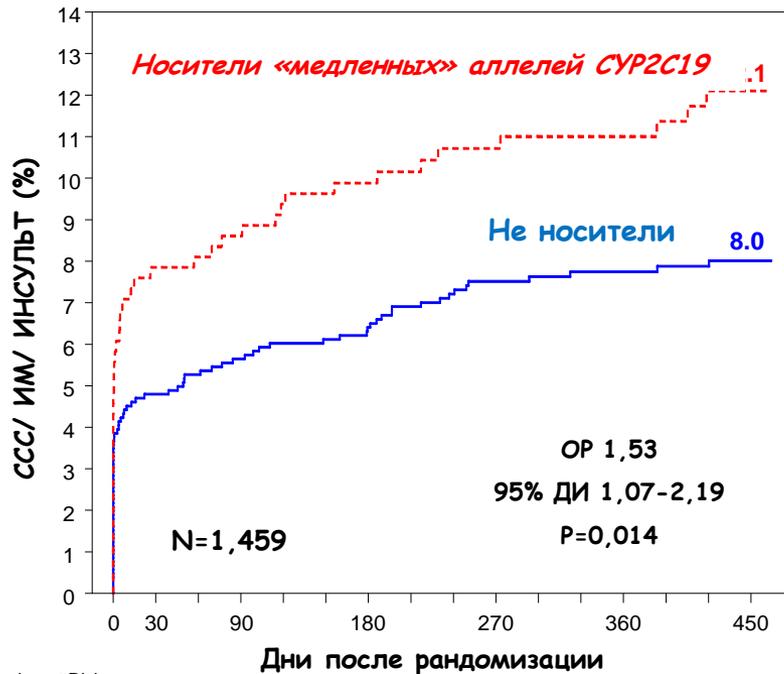
N Engl J Med 2009;360:363-75.

# Полиморфизмы гена цитохрома P450CYP2C19, контролирующего метаболизм клопидогреля

Вариант CYP2C19	Действие	Частота аллелей	Частота носительства
<b>*2</b>	<b>Снижение функции /доминантный</b>	<b>15%</b>	<b>25%</b>
<b>*3</b>	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
<b>*4</b>	Снижение функции/рецессивный	1%	2%
<b>*5</b>	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
<b>*6</b>	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
<b>*17</b>	<b>Повышение функции</b>	<b>20%</b>	<b>35%</b>

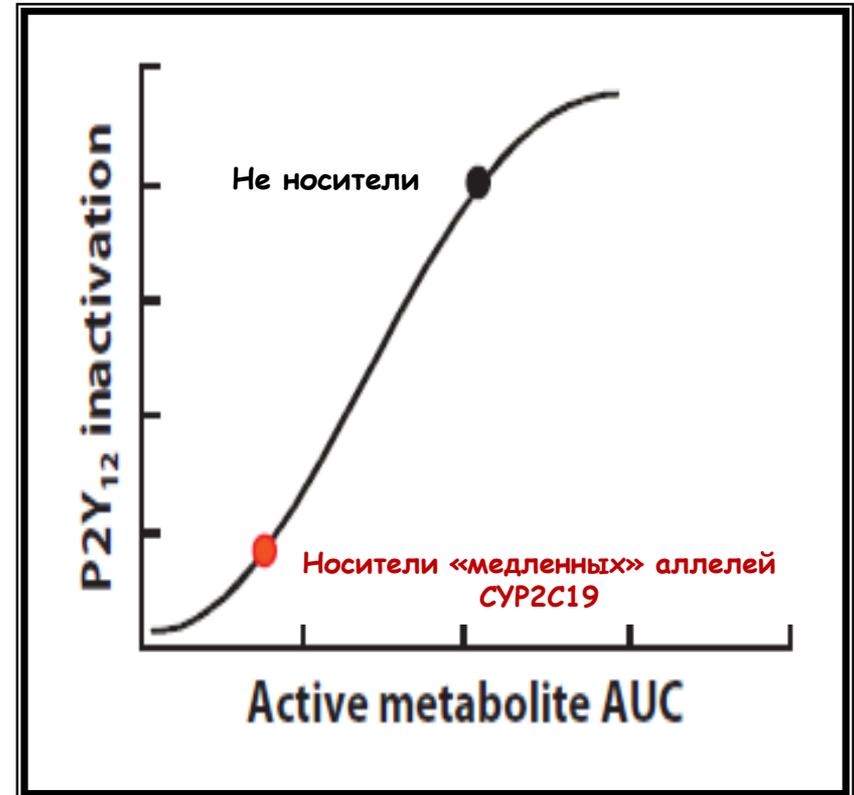
# Носительство генотипа *CYP2C19* и исходы у больных ОКС, принимавших клопидогрел

## ССС/ИМ/ИНСУЛЬТ



Number at Risk:

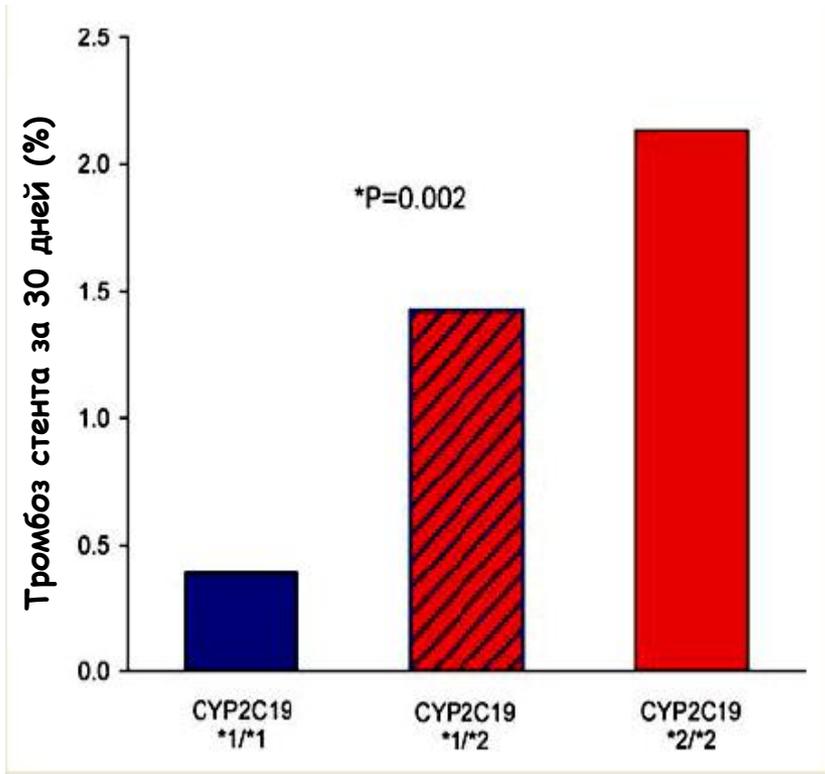
Non-Carrier	1064	1009	999	980	870	755	542
Carrier	395	364	360	348	306	270	181



\* «Носители» составляют ~30% среди европейцев

■ Похоже, что у носителей генотипа *CYP2C19* эффективность клопидогреля снижена

# 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:**

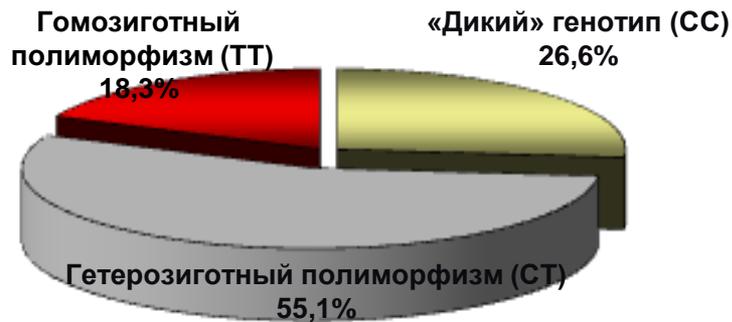
- ССС; ОКС; ИИ/ТИА, тромбоз периферических артерий
- Реваскуляризация пораженного артериального бассейна

# Характеристика больных ИБС (n=399)

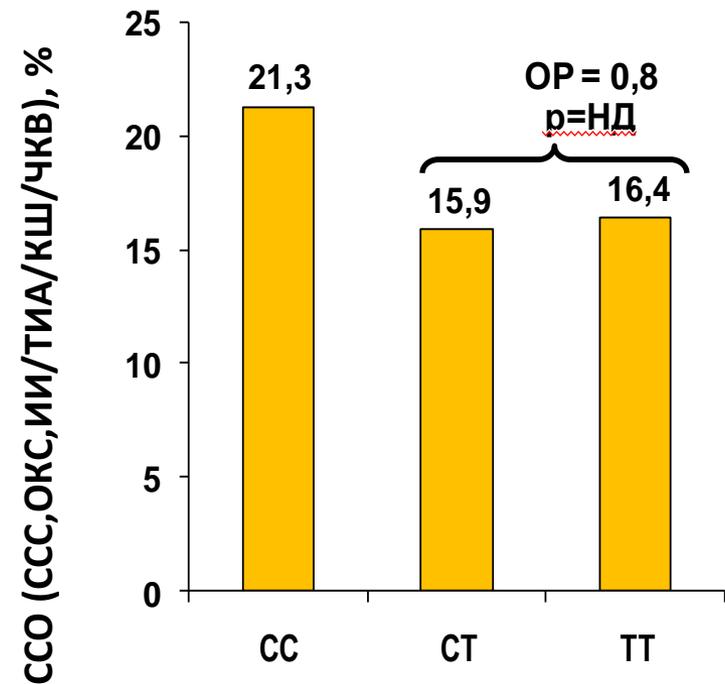
Показатели	Клопидогрел	АСП+Клопидогрел	p
Число больных, n	83	316	
– мужчин, n (%)	59 (71,1)	254 (80,4)	
Возраст, годы	60,6 ± 0,8	58,4 ± 0,5	0,01
• Артериальная гипертония, n (%)	73 (87,9)	268 (84,8)	НД
Курение в настоящее время, n (%)	21 (25,3)	77 (24,4)	НД
• Сахарный диабет, n (%)	24 (28,9)	53 (16,8)	НД
• Общий холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,09	4,9 ± 0,01	0,01
• Ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup> ), 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)

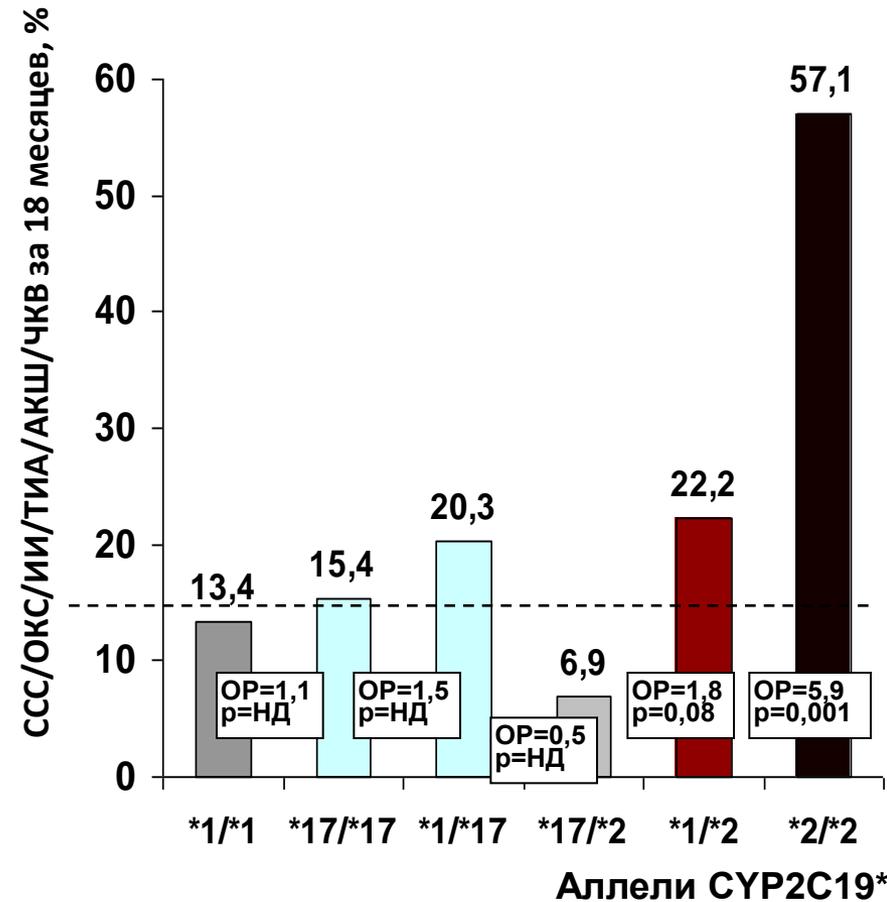


# Носительство аллелей CYP2C19\* (метаболизм клопидогрела) и сосудистые осложнения у больных стабильной ИБС (Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст)

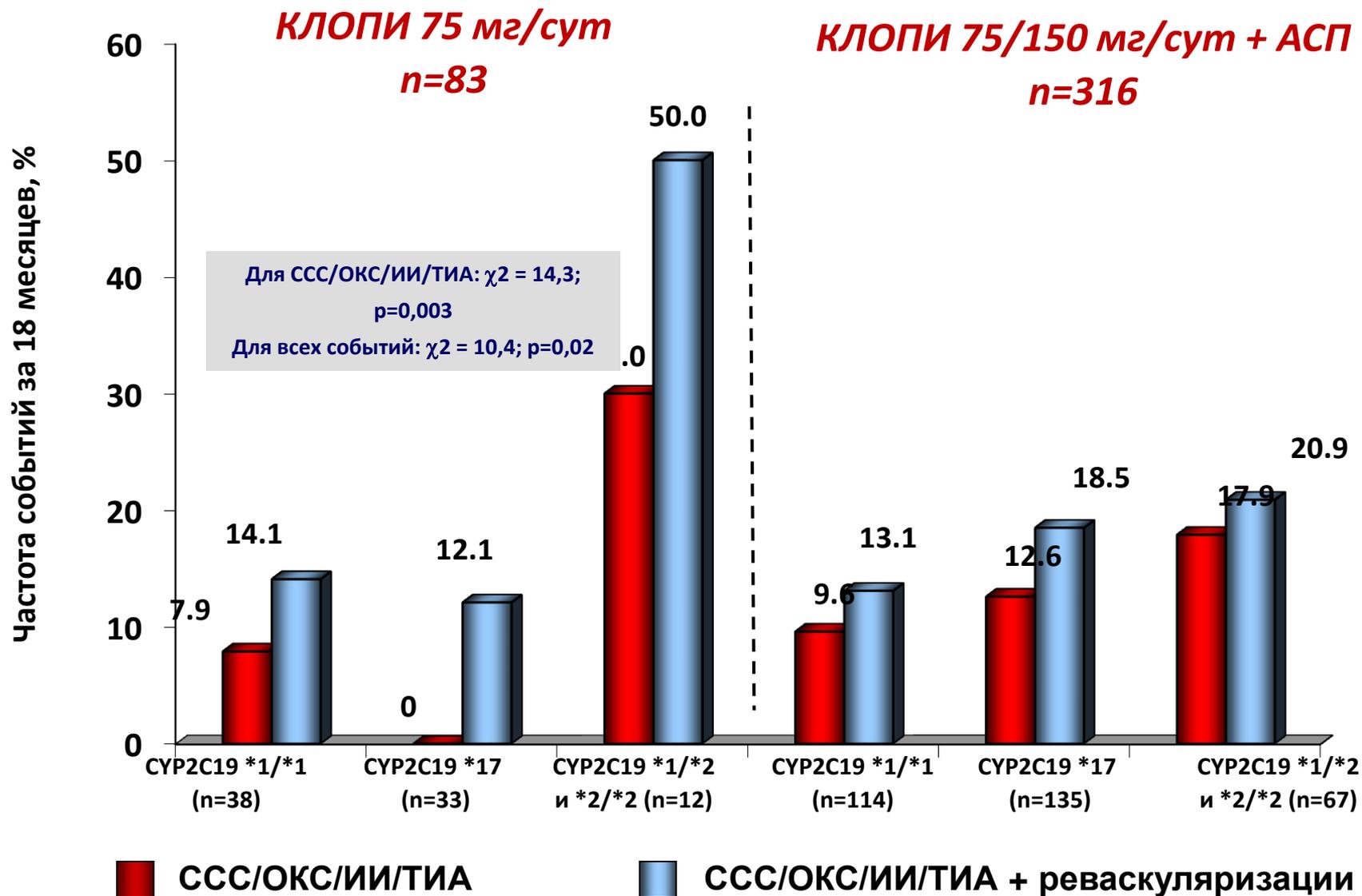
n=399



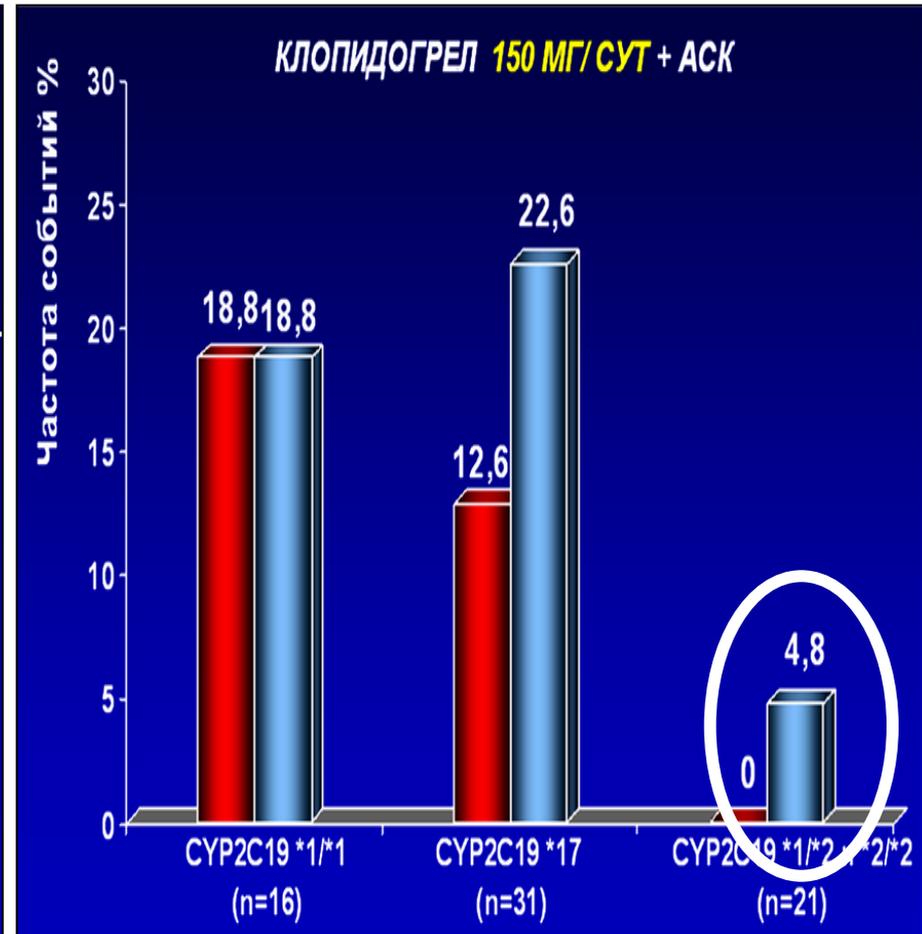
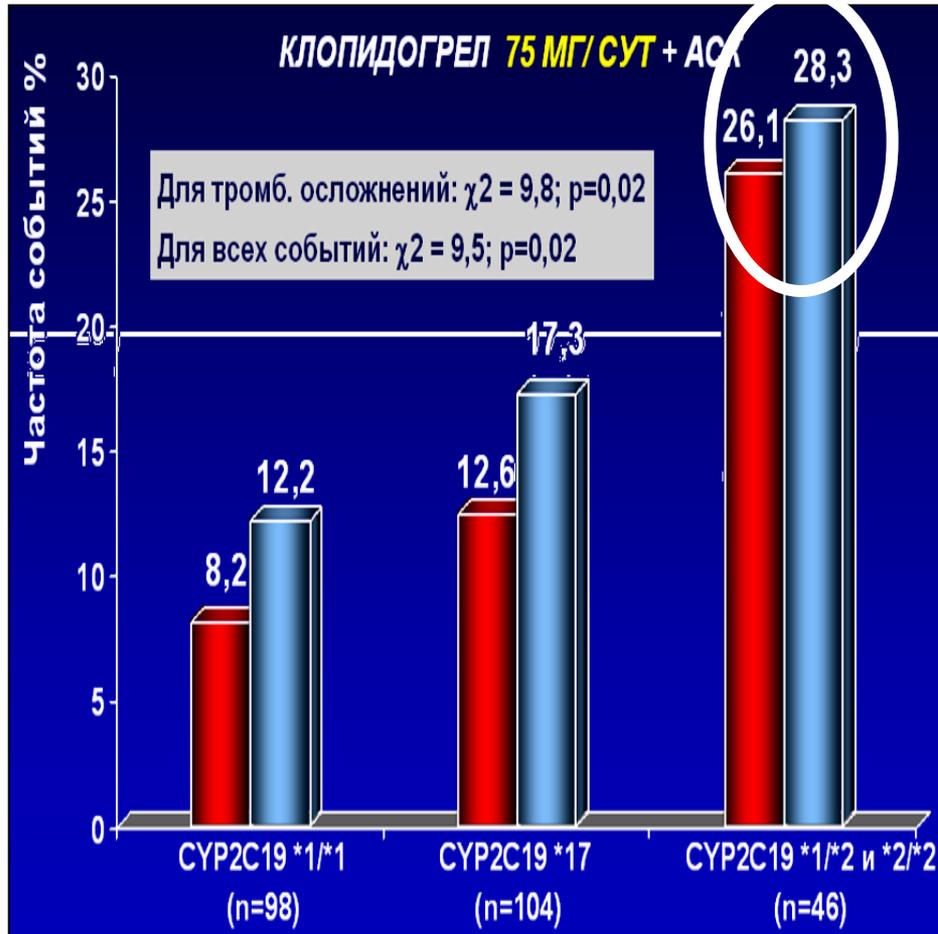
\*\* носителей редко встречающейся аллели ослабленного метаболизма \*3 не обнаружено



# Варианты CYP2C19\* и эффективность клопидогрела



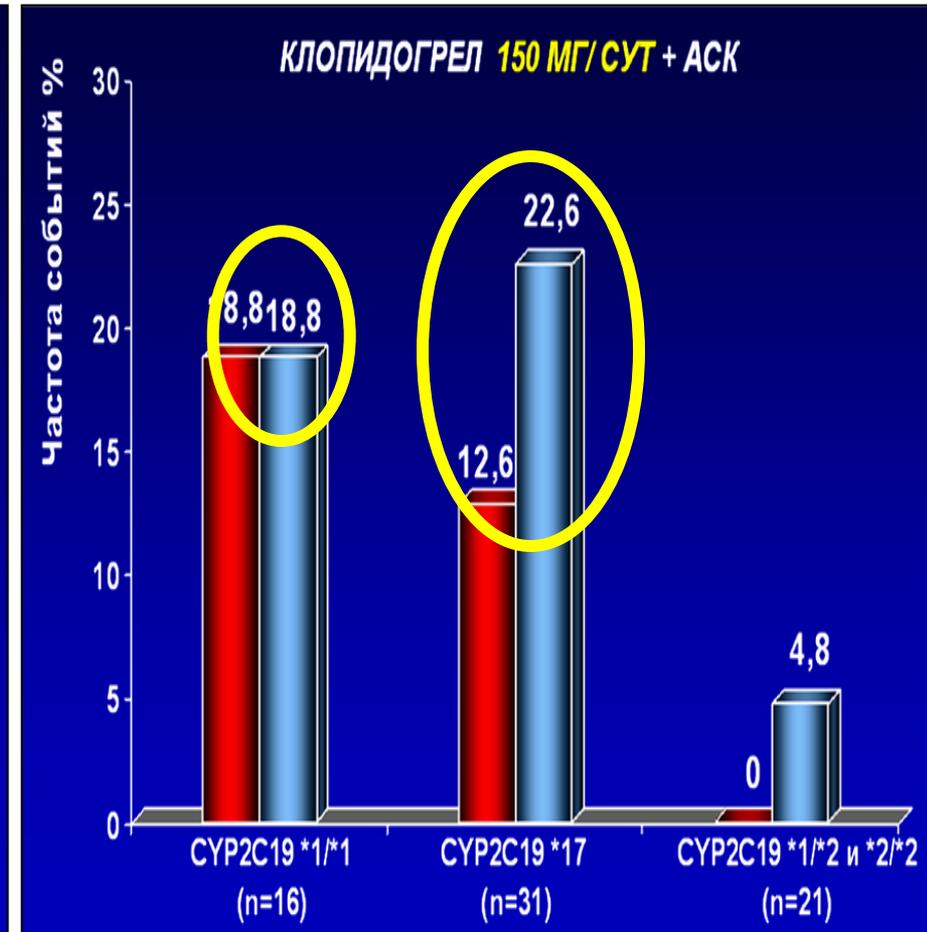
# Доза клопидогрела и исходы у носителей различных аллельных вариантов CYP2C19\*



■ ССС/ОКС/ИИ/ТИА

■ ССС/ОКС/ИИ/ТИА + реваскуляризации

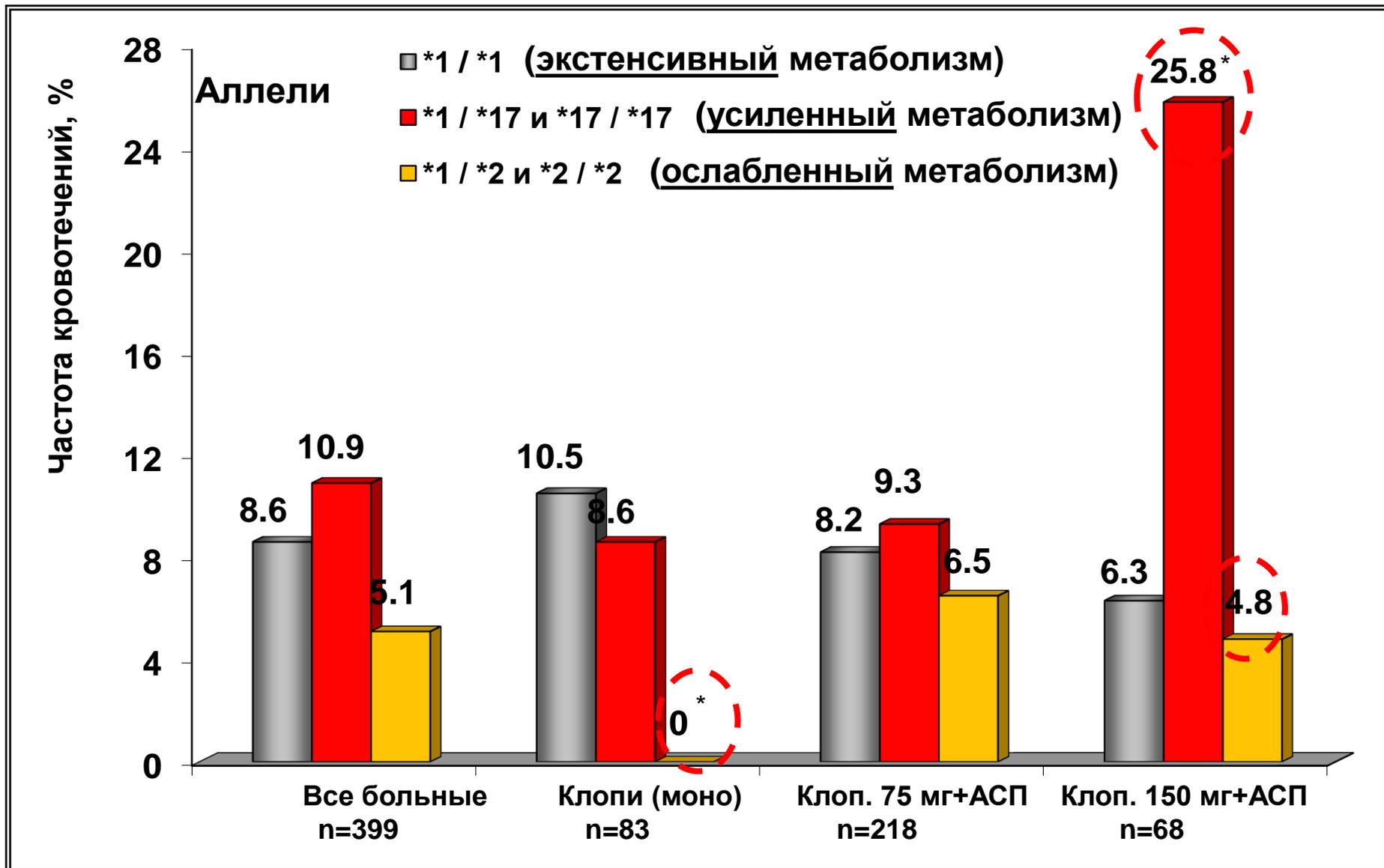
# Доза клопидогрела и исходы у носителей различных аллельных вариантов CYP2C19\*



■ СС смерть/ОКС/ИИ/ТИА

■ СС смерть/ОКС/ИИ/ТИА + реваскуляризации

# Частота любых кровотечений в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C19\*



\* - включая носителей аллелей \*2 / \*17

# Предикторы сердечно-сосудистых осложнений\* у больных стабильной ИБС, получавших клопидогрел (модель многофакторного риска)

Фактор риска	ОР	95% ДИ	р
<b>Генетические факторы</b>			
- носительство CYP2C19 *2/*2	5,4	1,8 – 16,4	0,003
- носительство CYP2C19 *1/*2	2,4	1,2 – 4,9	0,01
<b>Показатели агрегации тромбоцитов (индуктор – АДФ 10,0 x 10-6М)</b>			
- «низкая» АТ < 1,96% (I квинтиль распределения)	2,5	0,9 – 6,7	0,06
- «высокая» АТ > 8,03% (IV - V квинтиль распределения)	1,6	0,65 – 3,4	0,2
<b>Прием ИПН (омепразол)</b>	1,9	1,01 – 3,50	0,04
<b>Клинические факторы</b>			
- клиренс креатинина < 60 мл/мин	2,1	1,1 – 3,9	0,03
- стенокардия II – III ФК	1,9	0,9 – 3,8	0,07

\*ССС, ОКС, ИИ/ТИА, реваскуляризации

## ВЫВОДЫ

У больных стабильной ИБС, проживающих в Московском регионе РФ:

1. носительство аллельных вариантов  $CYP2C19*1/*2$  и  $*2/*2$  (снижение метаболизма клопи) составляет соответственно 18,1% и 1,8%; носительство аллельных вариантов  $CYP2C19*1/*17$  и  $*17/*17$  (усиление метаболизма клопи) — соответственно 28,3% и 6,5%.
2. носительство генотипов  $CYP2C19*1/*2$  и  $*2/*2$  повышает ОР сердечно-сосудистых осложнений соответственно в 2,4 (95% ДИ = 1,2–4,9;  $p = 0,01$ ) и в 5,4 раза (95% ДИ = 1,8–16,4;  $p = 0,003$ )
3. негативное влияние носительства  $CYP2C19*2$  на прогноз наиболее выражено у больных, получающих клопидогрел в качестве единственного антиагреганта. За 18 месяцев терапии суммарная частота ССС, ОКС, ИИ, ТИА у носителей хотя бы одной аллели низкой активности ( $*1/*2$  или  $*2/*2$ ) составила 30,0% против 7,9% у носителей «дикого» генотипа ( $p = 0,003$ ), а частота всех сердечно-сосудистых осложнений, включая процедуры реваскуляризации, — 50,0% и 14,1% соответственно ( $p = 0,02$ )
4. у носителей генотипа ослабленного метаболизма  $CYP2C19*2$  увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут. снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии повышения частоты кровотечений
5. увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут. у носителей генотипа экстенсивного ( $CYP2C19*1/*1$ ) и усиленного ( $CYP2C19*17$ ) метаболизма не уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений, а сопровождается тенденцией к росту частоты кровотечений

# Коллектив авторов

А.Л.Комаров

О.О.Шахматова

Т.А.Илющенко

А.Е.Донников

Г. В. Джалилова

А. Б. Добровольский

А.Д. Деев

Е.П.Панченко