

Роль генетического тестирования в подборе оптимальной антитромбоцитарной терапии в лечении больных ишемической болезнью сердца

Мацкеплишвили С. Т., Арутюнова Я. Э.

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

Изучение ишемической болезни сердца (ИБС), как причины снижения качества жизни и утраты трудоспособности населения, обусловили совершенствование методов диагностики и лечения этой патологии. В настоящее время накопилась большая доказательная база в пользу применения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС после проведенного коронарного стентирования. По данным тех же исследований у части пациентов все же наблюдаются случаи развития такого грозного осложнения, как тромбоз стента. В связи с этим в последнее время все шире стал

изучаться вопрос о роли генетического тестирования в подборе оптимальной антитромбоцитарной терапии в лечении больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, двойная анти-тромбоцитарная терапия, генетическое тестирование.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 71–75

Поступила 17/06–2013

Принята к публикации 08/07–2013

The role of genetic testing for optimal antiplatelet therapy selection in the treatment of coronary artery disease patients

Matskeplishvili S. T., Arutyunova Y. E.

Bakulev scientific center for cardiovascular surgery. Moscow, Russia.

The studies of coronary heart disease as a cause of reduced life quality and disability in population led to improved methods of diagnosis and treatment of this disease. To date, accumulated large evidence base supports the use of DAT (dual antiplatelet therapy) in patients with coronary artery disease after PCI. According to the same data some patients still develop severe complications, i.e. stent thrombosis. In this regard, recent years there is

increasing importance of the genetic testing for selection of the optimal antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, dual antiplatelet therapy, genetic testing.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 71–75

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, КА — коронарная артерия, АСК — ацетилсалициловая кислота, МИ — нефатальный инсульт, НС — нестабильная стенокардия, ИМ — инфаркт миокарда, ACCF/AHA — American College of Cardiology Foundation American Heart Association, UA/NSTEMI — Unstable Angina/NonST-Elevation Myocardial Infarction, DAT — Dual Antiplatelet Therapy.

Эффективность лечения заболеваний сердца и сосудов в большей степени зависит от комплексного подхода при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Распространенность ИБС, ее роль как причины утраты трудоспособности, снижения качества жизни значительной части населения определили постоянное совершенствование методов лечения различных форм этой патологии. Рост эффективности интервенционных вмешательств на фоне расширения показаний к ним определяет дальнейшее внедрение их в практику здравоохранения в развитых странах мира. В настоящее время в мире ежегодно проводится ~2 млн. процедур чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Коронарное стентирование все шире используется у пациентов как с острым коронарным синдромом (ОКС), так и при стабильных формах ИБС.

Несмотря на постоянное совершенствование техники ЧКВ, грозным осложнением остается тромботическая окклюзия стентированного участка коронарной артерии (КА). Пусковым моментом для нее служат нарушение целостности атеросклеротической бляшки с обнажением субэндотелиальных структур с высвобождением тканевого фактора, что приводит к активации тромбоцитов и каскада коагуляции [1, 6]. Очевидно, что для предотвращения такого грозного осложнения как тромбоз, целесообразным является применение двойной анти-тромбоцитарной терапии — комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела. Данный подход имеет огромную доказательную базу: CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), PCI-CURE (Percutaneous Coronary

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (499) 414-77-55; моб. 8 (925) 838-03-58

e-mail: iko83@mail.ru

[Мацкеплишвили С. Т. — д.м.н., главный научный сотрудник клинко-диагностического отделения, Арутюнова Я. Э. — аспирант отделения].

Intervention — Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events), CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 28), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [2–5].

Однако неоднозначен вопрос контроля эффективности антитромбоцитарной терапии, нет общепризнанных методов оценки реактивности тромбоцитов. В Руководстве Европейского общества кардиологов (2007) по лечению ОКС↓ST указано: “Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию АСК и/или клопидогрелом, не рекомендована (Класс доказательности: IIb, C)”.

Согласно рекомендациям ACCF/АНА UA/NSTEMI 2012г у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) /инфарктом миокарда (ИМ) ↓ST (или после ОКС и ЧКВ) тестирование функции тромбоцитов при терапии ингибиторами рецепторов P2Y12 может рассматриваться, если результаты тестирования могут изменить лечение и дальнейшую тактику ведения пациента. С учетом всего вышесказанного становится очевидно, что распознавание факторов риска развития острого тромбоза стента крайне важно для предотвращения потенциально фатального осложнения.

Оценка функции тромбоцитов все шире применяется в клинической практике для контроля эффективности антитромбоцитарной терапии. В настоящее время золотым стандартом изучения функции тромбоцитов является трансмиссионная или оптическая агрегометрия.

Начиная с 2006г, все шире стал изучаться вопрос о генетической составляющей недостаточной реакции на прием клопидогрела, ответ на который заключается в его фармакокинетике и фармакогенетике.

Известно, что клопидогрел — это пролекарство. После приема per os ~50% его быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при участии трансмембранного белка переносчика, кодируемого геном ABCB1. После этого он биотрансформируется в печени, 85% клопидогрела подвергается эстеразной инактивации и, образовав неактивное производное, выводится из организма с мочой и калом. В превращении клопидогрела в активный метаболит участвуют различные печеночные изоферменты микросомального окисления: CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4, но главным образом — цитохром CYP2C19. Однократный прием 300 мг препарата per os позволяет достичь максимального эффекта через 2 ч, стабильный уровень блокады аденозиндифосфата-рецепторов P2Y12 сохраняется на протяжении 48 ч. Период полувыведения составляет 7–8 ч после приема препарата.

По мере накопления опыта использования АСК и клопидогрела было установлено, что, несмотря

на их высокую антитромбоцитарную эффективность, у некоторых пациентов реакция на проводимое лечение может значительно варьировать. Обычно низкий ответ на терапию преодолевается увеличением дозы. Однако бесконтрольное увеличение дозы антиагрегантных препаратов неизбежно увеличивает риск развития кровотечений.

На фоне приема суточной дозы клопидогрела в 75 мг максимальный эффект достигается через 4–7 сут. Его активный метаболит (15% абсорбированного препарата) SR 26334 [7] представляет собой тиольное производное, которое образуется путем двухэтапного окисления клопидогрела в гепатоцитах [8]. Его антитромбоцитарный эффект осуществляется в результате действия на P2Y12 рецепторы тромбоцитов и предупреждает развитие целого каскада реакций через систему G1-белков и действуя на аденилатциклазу, приводит к увеличению циклического аденозинмонофосфата, влияющих на P3bA рецепторы и изменяющих его аффинитет к фибриногену и фактору Вилебранда. Необходимость ежедневного приема препарата обусловлена регулярным обновлением пула тромбоцитов в сут. на 10–15%. После отмены препарата функция тромбоцитов полностью восстанавливается примерно через нед., после полной смены популяции тромбоцитов [7].

По данным некоторых авторов лишь на 14 сут. действие клопидогрела в крови полностью нивелируется. Это объясняется, вероятно, тем фактом, что клопидогрел блокирует рецепторы не только на тромбоцитах, но и на их предшественниках мегакариоцитах, срок созревания которых до момента продукции зрелых форменных элементов составляет 14 сут. [9].

В 2006г были опубликованы результаты небольшого исследования [10], в которое были включены 28 здоровых добровольцев. Всем добровольцам было проведено генотипирование с целью выявления полиморфизма генов, ответственных за метаболизм клопидогрела: CYP2C19, CYP3A5, CYP2B6 и CYP1A2. Анализируя полученные данные, было показано, что на степень (ст.) снижения агрегации тромбоцитов значимо влияет носительство только одного из изучаемых полиморфизмов: CYP2C19*2.

В 2007г опубликованы результаты исследования [11] с участием 145 здоровых добровольцев, которым было проведено генотипирование CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 и CYP3A5 генов. Добровольцы были разделены на две группы (гр.): те, кто принимал прасугрел по 60 мг/сут. и те, кто принимал клопидогрел по 300 мг/сут. В гр. клопидогрела у носителей CYP2C19*2 наблюдался значимо низкий уровень активного метаболита ($p=0,020$) и отмечалась меньшая ст. подавления агрегационной способности тромбоцитов ($p=0,003$).

В гр. прасугреля носительство полиморфизма не влияло на концентрацию активного метаболита и его способность подавлять агрегационную способность клопидогреля.

Корейскими учеными было проведено исследование ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) [12], в которое были включены 126 пациентов после стентирования КА. Ст. агрегации тромбоцитов оценивалась с помощью VerifyNow после приема клопидогреля в дозе 150 мг/сут. Всем пациентам также было проведено генотипирование на наличие полиморфизмов генов, ответственных за активизацию (CYP3A5, CYP2C19) и всасывание (ABCB1) клопидогреля. По данным этого исследования выявлен очевидный вклад в прогнозирование ст. снижения агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизмов CYP2C19 (*2 or *3). Ст. агрегации тромбоцитов у носителей даже одной аллели с пониженной функцией была выше, чем у гомозигот по дикому типу (1*/1*) ($p < 0,001$). Носительство аллели с пониженной функцией являлось значимым предиктором повышенной остаточной агрегации тромбоцитов: отношение шансов: 5,525, 95% доверительный интервал: 1,333–23,256 ($p = 0,018$) [12]. В то же время носительство полиморфизма CYP3A5 и ABCB1 не влияло на ст. снижения агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля.

В исследование CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2) были включены молодые пациенты, перенесшие ИМ ($n = 106$), у которых изучали влияние полиморфизма CYP2C19 2* на ст. подавления агрегационной способности тромбоцитов в ответ на терапию клопидогрелем. Среди исследуемых были 58 гомозигот по дикому типу, 43 гетерозигот и 8 гомозигот по мутантной аллели. Сравнивали фармакокинетическую и фармакодинамическую реакции в зависимости от нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг и 900 мг). Было выявлено, что носительство даже одной мутантной аллели приводило к меньшей концентрации активного метаболита в крови ($p = 0,03$), а также к более высоким значениям остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения 300 мг клопидогреля ($p = 0,03$). Более того, на фоне 900 мг клопидогреля, фармакокинетическая и фармакодинамическая реакции не отличались в гр. пациентов 1*\1* и 1*\2*, но сохраняли значимые отличия для гомозигот по мутантной аллели 2*\2* ($p = 0,003$) [13].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению оригинального препарата клопидогреля, фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 может использоваться для выбора терапевтической стратегии [14]. В исследовании

TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction) показано, что у носителей мутантной аллели CYP2C19*2 отмечается меньшая концентрация активного метаболита клопидогреля в крови, меньшая степень подавления агрегационной способности тромбоцитов и повышенный риск развития неблагоприятных тромботических событий ($p = 0,01$) и тромбозов стентов ($p = 0,02$) [15]. В США в 2010г FDA (Food and Drug Administration) выпустило предупреждение о меньшей эффективности клопидогреля у пациентов, у которых снижен его обмен. Необходимо информировать врачей о существовании тестов для выявления генетических различий в функции CYP2C19 и рассматривать использование других антитромбоцитарных средств или альтернативных стратегий дозирования клопидогреля у пациентов, идентифицированных как слабые метаболитаторы (2–14%).

Анализируя данные всех вышеперечисленных исследований, фармакогенетическое тестирование на предмет носительства мутантной аллели CYP2C19 может быть оправданным в следующих клинических ситуациях: ЧКВ на незащищенном стволе левой КА; наличие бифуркационного стеноза ствола левой КА; стеноз единственной проходимой КА; наличие в анамнезе тромбоза стента/стентов; наличие у пациента сопутствующих состояний, повышающих риск тромбоза стентов: сахарного диабета, ожирения и хронической почечной недостаточности. Знание о возможности проведения данного тестирования у сложной категории пациентов может помочь врачу подобрать правильную терапию и максимально снизить риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события.

Согласно рекомендациям AACF/АНА 2012г по ведению больных с НС/ИМ↓ST (или после ОКС с ЧКВ) генотипирование для выявления носительства мутантной аллели CYP2C19 у пациентов с НС/ИМ↓ST (или после ОКС и ЧКВ) при терапии ингибиторами рецепторов P2Y12 может рассматриваться, если результаты тестирования могут изменить лечение (подход к пациенту) [16]. Проспективные исследования, которые бы показали, что рутинное использование этих тестов в сочетании с изменением антитромбоцитарной терапии улучшает клинические исходы или уменьшает последующие клинические события, отсутствуют.

В последние годы появились новые препараты, блокирующие рецепторы P2Y12 тромбоцитов. На сегодняшний день практическое применение получили производное тиенопиридина прасугрел и прямой конкурентный обратимый блокатор

рецептора 2P_Y12 — тикагрелор. Эти лекарственные средства в значительно большей степени, чем принятые дозы клопидогрела, угнетают агрегацию тромбоцитов и характеризуются меньшей частотой выявления больных с пониженной реакцией на лечение. Возможно, это объясняется отсутствием влияния некоторых генетических факторов. Как известно прасугрель, являясь пролекарством, для активизации подвергается меньшему числу реакций, а значит — при участии меньшего количества представителей системы цитохрома. В испытании TRITON-TIMI 38 у больных ОКС новый тиенопирин прасугрель (нагрузочная доза — 60 мг, поддерживающая доза — 10 мг) оказался более эффективным, чем клопидогрел в профилактике ишемических событий после выполненного ЧКВ. Терапия прасугрелем привела к достижению суммарной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт (МИ) у 9,9% пациентов, в то время как на терапии клопидогрелом конечная точка была достигнута у 12,1% пациентов ($p < 0,001$). В гр. прасугрела отмечалось значимое снижение риска ИМ — 7,4% vs. 9,7% ($p < 0,001$), снижение риска повторных экстренных реваскуляризаций целевой артерии — 2,5% vs. 3,7% ($p < 0,001$) и снижение риска тромбоза стентов — 1,1% vs. 2,4% ($p < 0,001$). Однако терапия прасугрелем сопровождалась повышенным риском больших кровотечений — 2,4% vs. 1,8% ($p = 0,03$), жизнеугрожающих геморагий — 1,4% vs. 0,9% ($p = 0,01$), включая смертельные — 0,4% vs. 0,1% ($p = 0,002$) [17].

Что касается тикагрелола, то это прямой ингибитор 2P_Y12, а, следовательно, сам является активным веществом. В крупное ($n = 18624$), проспективное, многоцентровое, двойное слепое исследование PLATO (PLATElet Inhibition and patient Outcomes) включали больных с ОКС и началом симптомов в предшествующие 24 ч. Сравнивали эффективность применения тикагрелола (180 мг нагрузочная доза и далее по 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрела (300 или 600 мг нагрузочная доза

и далее по 75 мг в сут.) для предотвращения развития кардиальных событий. Относительный риск развития сосудистой смерти, ИМ, тромбозов стента или МИ в ближайший год была достоверно ниже в группе тикагрелола на 16% ($p < 0,001$). Относительный риск развития подтвержденного тромбоза стента в гр. тикагрелола наблюдался на 33% меньше ($p = 0,009$). Частота развития крупных кровотечений в обеих гр. была сопоставима. Однако при более тщательном анализе оказалось, что у получавших тикагрелор чаще возникали крупные кровотечения, не связанные с операцией аортокоронарного шунтирования. В гр. тикагрелола чаще развивались внутричерепные кровотечения — 0,3% vs. 0,2% на клопидогреле ($p = 0,06$), также чаще наблюдались смертельные внутричерепные кровотечения — 0,1 vs. 0,01%, соответственно, ($p = 0,02$). И наоборот, реже наблюдались смертельные кровотечения другой локализации — 0,1 vs. 0,3%, соответственно ($p = 0,03$) [18–19].

В Северной Америке выявлялось преимущество клопидогрела перед тикагрелором по влиянию на сумму случаев сосудистой смерти, ИМ или МИ. Было выдвинуто предположение, согласно которому данное различие может объясняться использованием более высоких доз АСК в США, чем в ряде европейских стран.

Так как прасугрел и тиклопидин в рандомизированных исследованиях применялись у пациентов с острыми формами ИБС, то для огромной категории пациентов, направляемых на плановое интервенционное вмешательство, препаратом выбора по-прежнему остается клопидогрел в сочетании с АСК.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать заключение, что на сегодняшний день нет единой концепции относительно необходимости рутинного использования генотипирования или определения ст. агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, имеющих показания к применению двойной антитромбоцитарной терапии, включающей прием клопидогрела.

Литература

1. Komarov A. L. Recommendations for antithrombotic therapy for percutaneous coronary intervention. *Atherothrombosis* 2010; 1: 87–95. Russian (Комаров А. Л. Рекомендации по антитромботической терапии при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях. *Атеротромбоз* 2010; 1: 87–95).
2. Mehta SR, Salim Y, Peters RSG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet* 2001; 358: 527–33.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, et al. Optimal Timing for the Initiation of Pre-Treatment With 300 mg Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2006; 47: 939–43).
5. Bhatt DL, Fox KAA, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
6. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC* 2006; 48: 2584–91.
7. Pavlova TV, Dupliakov DV. Outstanding issues clopidogrel with acute ischemic heart disease. *Effective drug treatment in cardiology and angiology* 2010; 2: 44–9. Russian (Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии* 2010; 2: 44–9).
8. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 313–7.
9. Sumarokov AB, Burachkovskaya LB. The use of thienopyridines in patients with atherosclerotic lesions of the arteries. *Guide for Physicians*. Moscow 2012; 6–10. Russian (Сумароков А. Б., Л. Б. Бурячковская. Применение тиенопиридинов в лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий. *Руководство для врачей*. Москва 2012; 6–10).

10. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P4502C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2008; 108: 2244–7.
11. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429–36.
12. Young-Hoon Jeong, MD, PHD,* In-Suk Kim, MD, PHD,† Yongwhi Park, MD, PHD,* et al. Carriage of Cytochrome 2C19 Polymorphism Is Associated With Risk of High Post-Treatment Platelet Reactivity on High Maintenance-Dose Clopidogrel of 150 mg/day Results of the ACCEL-DOUBLE. *JACC* 2010; 3 (7): 731–41.
13. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G; High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC* 2011; 4: 392–402.
14. Sawada T, Shinke T, Shite J, et al. Impact of cytochrome P4502C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J* 2011; 75 (1): 99–105.
15. Graciasky HA. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some of the challenges and achievements. *Atherothrombosis* 2010; 1 (4): 2–52. Russian (Грацкий Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз* 2010; 1 (4): 2–52).
16. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients UF/NSTEMI (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the AACF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012; 126: 875–910.
17. Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
18. Yavelov IS. On the approach to the selection of antiplatelet agents for dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2012; 21 (3): 46–53. Russian (Явелов И.С. О подходах к выбору антиагрегантов для двойной антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома. *Клиническая фармакология и терапия* 2012; 21 (3): 46–53).
19. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–41.