

Влияние генотипа CYP2C19 на исходы лечения клопидогрелом

Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment

См. также [[1](#)], [[2](#)].

Доложены на конгрессе Европейского кардиологического общества и одновременно опубликованы в Медицинском Журнале Новой Англии результаты анализа связи аллелей гена *CYP2C19*, обуславливающих разную активность (функцию) кодируемого им фермента, с ишемическими событиями и кровотечениями в двух испытаниях эффективности клопидогрела - CURE (острый коронарный синдром без подъёмов ST) и [ACTIVE](#) (мерцательная аритмия). Впервые эта связь изучалась параллельно в группах вмешательства и плацебо. Полученный результат – отсутствие связи между аллелями утраты функции фермента и клиническим эффектом клопидогрела – противоречит данным предшествовавших исследований. Возможная причина – малое число больных, подвергнутых чрезкожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) вообще, и ЧКВ с имплантацией стентов, в частности.

Ниже следует **перевод резюме публикации** [1]

«Предпосылки. Предполагается, что клопидогрел может менее эффективно уменьшать частоту сердечнососудистых событий среди людей – носителей аллелей утраты функции CYP2C19, которые ассоциируются сниженным преобразованием клопидогрела в его активный метаболит.

Методы.

Мы генотипировали пациентов из двух крупных рандомизированных испытаний, в которых клопидогрел в сравнении с плацебо уменьшил частоту сердечнососудистых событий (первичный исход эффективности) среди больных с острыми коронарными синдромами и среди больных с фибрилляцией предсердий. Пациенты были генотипированы на 3 однонуклеотидных полиморфизма (*2, *3, *17), которые определяют основные аллели CYP2C19.

Результаты.

Среди 5059 генотипированных пациентов с острыми коронарными син-

дромами клопидогрел в сравнении с плацебо достоверно уменьшил частоту первичного исхода эффективности, независимо от генетически определенного фенотипа обмена ($p=0.12$ для гетерогенности). Действие клопидогрела, уменьшающее частоту первичного исхода эффективности было одинаковым у пациентов, гетерозиготных или гомозиготных по аллелям утраты функции, и у пациентов, не являвшихся носителями этих аллелей (частота среди носителей 8.0% на клопидогреле и 11.6% на плацебо, отношение рисков (ОР) на клопидогреле 0.69, 95% доверительный интервал [ДИ] 0.49-0.98; частота среди неносителей 9.5% и 13.0%, отношение рисков 0.72, 95%ДИ 0.59-0.87) (табл. 1, рис.1).

Напротив, носители аллелей усиления функции получили большую пользу от лечения клопидогрелом, чем неносители (частота первичного исхода среди носителей 7.7% против 13.0% отношение рисков 0.55, 95%ДИ 0.42-0.73; частота среди неносителей 10% против 12.2%, отношение рисков 0.85, 95%ДИ 0.68-1.05, $p=0.02$ для взаимодействия) (табл.2).

Таблица 1.

Первичный исход в CURE в зависимости от наличия аллелей утраты функции CYP2C19 [2]

Группа	Клопидогрел (%)	Плацебо (%)	ОР (95% ДИ)
Носители аллели утраты функции	8.0	11.6	0.69 (0.49-0.98)
Неносители	9.5	13.0	0.72 (0.59-0.87)

Таблица 2.

Первичный исход в CURE в зависимости от наличия аллелей усиления функции CYP2C19 [2]

Группа	Клопидогрел (%)	Плацебо (%)	ОР (95% ДИ)
Носители аллели усиления функции	7.7	13.0	0.55 (0.42-0.73)
Неносител	10.0	12.2	0.85 (0.68-1.05)

Действие клопидогрела на кровотечения не варьировало в зависимости от подгруппы генотипирования (рис.2).

Среди 1156 генотипированных пациентов с фибрилляцией предсердий не было указаний на взаимодействие между исследуемым лечением и фенотипом обмена, статусом носительства аллелей с утратой функции и статусом носительства аллелей с усилением функции, ни в отношении эффективности, ни в отношении кровотечений

Заключение.

Среди пациентов с острыми коронарными синдромами или фибрилляцией предсердий эффект клопидогрела по сравнению с плацебо был одинаковым независимо от статуса носительства аллелей с утратой функции CYP2C19».

Рис.1.

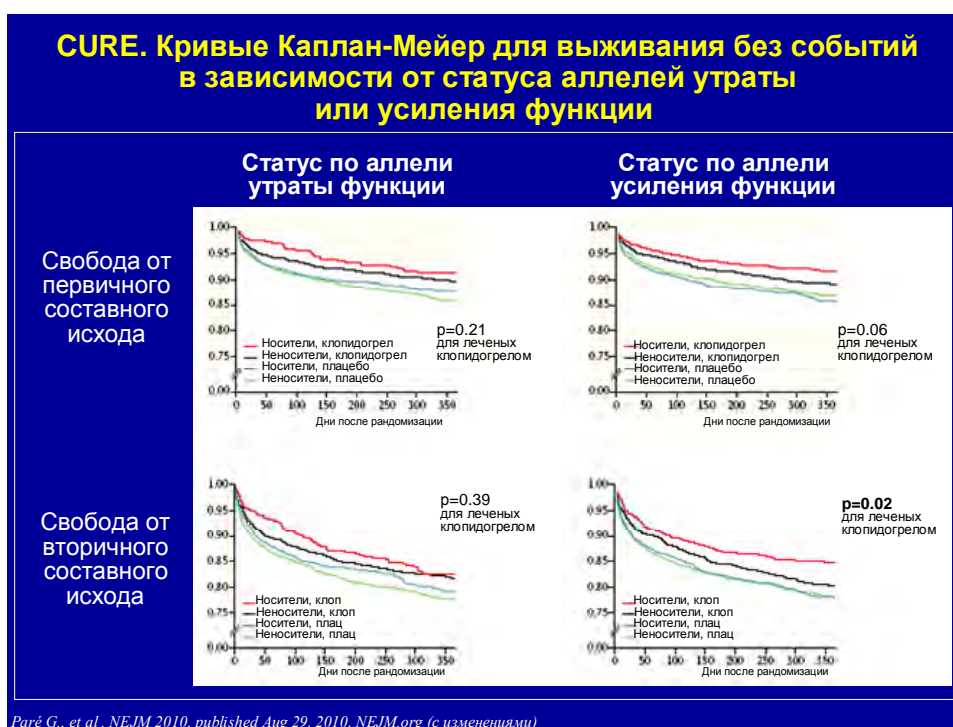
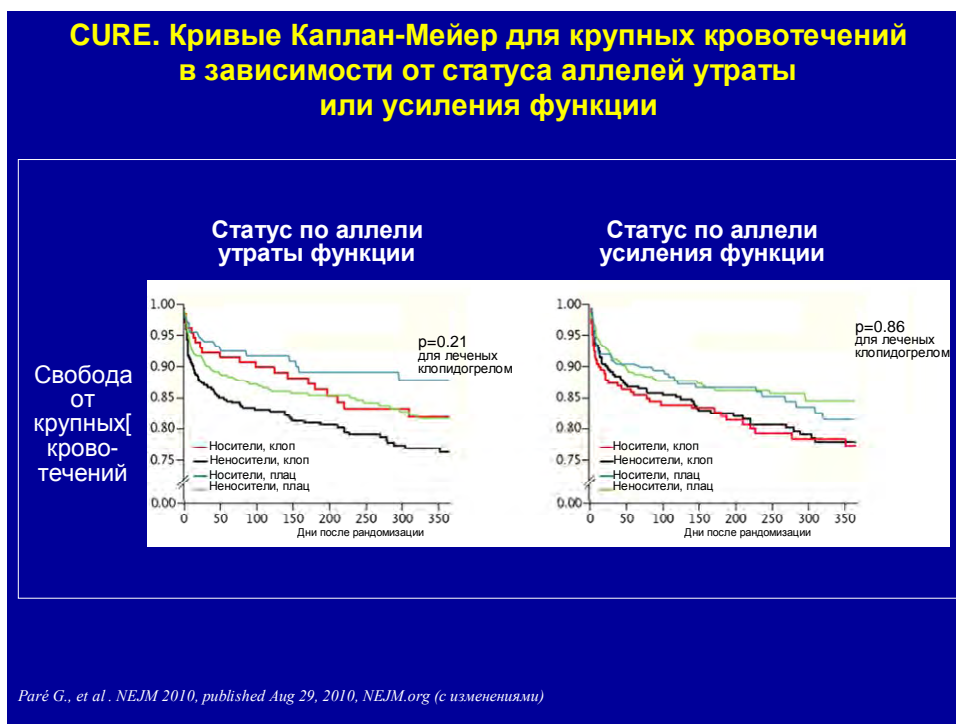


Рис. 2.



Дополнительные сведения из публикации

Классификация пациентов

Пациентов классифицировали в категории фенотипов метаболизма в соответствии с установленной согласованной номенклатурой аллелей. Пациенты без аллелей *2, *3, или *17 (например, *1/*1) были классифицированы как «экстенсивные метаболизаторы», пациенты с одной *2 или *3 аллелью (т.е., *1/*2 от *1/*3) – как «промежуточные метаболизаторы», пациенты с двумя *2 от *3 аллелями (т.е., *2/*2, *2/*3 или *3/*3) - как «слабые метаболизаторы».

Носители одной аллели *17 (т.е., *1/*17) и гомозиготы по *17 классифицировались как «ультра метаболизаторы», пациенты с одной *17 аллелью и одной аллелью утраты функции (т.е., *2/*17 или *3/*17) – как метаболизаторы «неизвестного» фенотипа. Носители по крайней мере одной аллели утраты функции (т.е. *2 или *3) были классифицированы как «носители аллели утраты функции», а носители по крайней мере 1 аллели усиления функции (*17) – как «носители аллели усиления функции».

Из обсуждения публикации [1].

Наши результаты дают основание полагать, что эффективность и безопасность клопидогрела не изменяются аллелями утраты функции *CYP2C19*. Не было достоверной разницы в эффективности лечения клопидогрелом, когда пациенты были стратифицированы в зависимости от фенотипа метаболизатора. В противоположность результатам предшествовавших исследований наличие аллелей утраты функции у пациентов с острыми коронарными синдромами или фибрилляцией предсердий не ассоциировалось с крупными сердечнососудистыми событиями, даже когда анализ был ограничен данными от гомозиготных больных (фенотип плохого, слабого метаболизатора).

Однако эффективность клопидогрела в отношении уменьшения ишемических событий оказалась повышенной у пациентов с острыми коронарными синдромами, носителей аллели усиления функции. Этот эффект не наблюдался у пациентов – носителей аллели усиления функции с фибрилляцией предсердий.

Возможная причина отличия полученного результата от результатов предшествующих исследований – малая частота стентирования

Отсутствие действия аллелей утраты функции *CYP2C19* на сердечнососудистый риск среди пациентов, леченных клопидогрелом, контрастирует с результатами предшествующих исследований. Одно из возможных объяснений расхождения между нашими данными и данными предшествовавших исследований, включавших пациентов с острыми коронарными синдромами, – различие в частотах чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием. Только 18% больных из пациентов CURE, включенных в настоящую работу, были подвергнуты ЧКВ, и только у 14.5% выполнена имплантация стента. В предшествовавших же исследованиях [влияния аллелей утраты функции на действие клопидогрела] доля больных, подвергнутых ЧКВ со стентированием превышала 70%.

Результаты рандомизированных контролируемых испытаний воспроизводимо показывали, что наибольшей пользой от клопидогреля, включая его использование в высоких дозах (как в исследовании CURRENT), и от нового поколения ингибиторов P2Y₁₂, таких как прасугрел и тикагрелор, являлось уменьшение частоты тромбоза стентов. Мы не обнаружили указаний на взаимодействие между исследуемым лечением и генотипом в отношении сердечнососудистых событий среди пациентов, которым было выполнено ЧКВ со стентированием или без него. Однако

мы не можем с определенностью исключить возможность взаимодействия в подгруппе больных, получивших стенты, особенно стенты, выделяющие лекарство, которые не использовались во время испытания CURE. В предшествующем исследовании Collet и соавт, в анализе данных TRITON, исходом у больных, леченных клопидогрелом, на который аллели утраты функции оказывали наибольшее влияние, был именно тромбоз стента.

Основное достоинство анализа генетических данных ACTIVE-CURE - наличие контрольной группы

Предшествующие исследования, показавшие, что продемонстрировавшие уменьшение пользы от клопидогрела у носителей аллелей утраты функции не включали рандомизированной контрольной группы, и поэтому потенциальные плеiotропные эффекты аллелей утраты функции, т.е. их эффекты, не зависящие от действия на уровень активного метаболита клопидогрела) не может быть исключено. Например, в базе данных ACTIVE A относящейся к пациентам, леченным клопидогрелом, мы обнаружили повышенный риск крупных кровотечений среди носителей аллели с потерей функции ($p=0.01$). Однако такое же увеличение кровотечений мы обнаружили среди тех, кто получал плацебо. Таким образом, не было признаков взаимодействия между исследуемым лекарством и статусом носительства аллелей утраты функции ($p=0.16$ для взаимодействия). Другими словами, ассоциация рассматривалась бы как достоверная, если бы в анализ не была включена группа плацебо.

Это иллюстрирует потенциальную ошибочность интерпретации данных подгрупп и подчеркивает важность включения группы плацебо для контролирования потенциальных искажений в анализе фармакогенетических данных.

Повышенная польза от клопидогрела у носителей аллелей усиления функции в CURE находится в соответствии с с фармакогенетическими данными об ассоциации этого генетического варианта с повышенной активностью фермента энзиматической активностью, повышенной реакцией тромбоцитов на клопидогрел и увеличенным риском кровотечений. Это новый результат, и отсутствие подтверждения этого наблюдения на контингенте пациентов ACTIVE подчеркивает потребность воспроизведения в более крупных исследованиях

Заключение публикации [1].

Наше исследование показывает, что вариант *CYP2C19* с утратой функции не изменяет эффективность и безопасность клопидогрела. Поэто-

му статусу носительства аллелей утраты функции не должен препятствовать использованию клопидогрела в рекомендуемых в настоящее время дозах у пациентов с острыми коронарными синдромами, которых лечат консервативно.

Хотя близкие результаты получены у пациентов с мерцательной аритмией, необходимы более крупные исследования, чтобы с определенностью исключить генетический эффект аллелей утраты функции в этой популяции больных.

Резюме результатов исследования и их характеристики R.Califf комментатором на Конгрессе ЕКО [3]

Основной результат – то, что не было связи между аллельным статусом и событиями в группе плацебо, а также, в основном, эффектом лечения. Клопидогрел эффективно предупреждал ишемические события и вызывал больше кровотечений чем плацебо независимо от аллельного статуса в CURE. Клопидогрел эффективно предупреждал ишемические события и вызывал больше кровотечений чем плацебо независимо от аллельного статуса в ACTIVE. Из 15 тестов на взаимодействие, направленных на выявление различий в эффекте лечения [в зависимости от аллельного статуса], только 2 оказались погранично достоверными: носительство аллелей усиления функции ассоциировалось с большей эффективностью лечения в CURE со значениями p 0.016 и 0.029 для 2 ключевых конечных точек, включавших сердечнососудистые события (рис.1).

Другие комментарии [2]

Комментаторы, мнения которых представлены на theheart.org преимущественно согласны, что отличие результатов генетического анализа CURE-ACTIVE от предшествующих исследований обусловлено малым числом процедур имплантации стентов [2]. Исключение – один из авторов анализа S.Mehta, который отметил «Хотя мы не можем исключить, что аллель утраты функции уменьшает эффективность клопидогрела у стентированных больных (т.к. их число было небольшим [«скромным»] в контингенте больных, на котором был выполнен анализ генетических данных), мы считаем это мало вероятным, т.к. мы наблюдали уменьшение тромботических событий независимо от генотипа CYP2C19 в двух независимых популяциях из более чем 6000 пациентов. Не было даже оснований для предположения на уменьшение пользы у стентированных больных» [2].

Комментаторы затрудняются в интерпретации данных о дополнительной пользе клопидогреля у носителей аллели усиления функции CYP2C19 без увеличения кровотечений, что также противоречат результатам предшествующих исследований, в которых не обнаруживалось связи этой аллели с повышенной эффективностью, но выявлялась связь с увеличением риска кровотечений. На theheart.org приводятся мнения, что это может быть просто случайностью (R.Califf) или следствием малого числа кровотечений в контингенте больных, в котором только немногие подвергались ЧКВ (D.Sibbing) [2].

См. также [[1](#)], [[2](#)].

Источник

1. Paré G., Mehta S.R., Yusuf S., Anand S.S., Connolly S.J., Hirsh J., Simonsen K., Bhatt D.L., Fox K.A.A., Eikelboom J.W. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *New Engl J Med* 2010, August 29, published on August 29, 2010, at NEJM.org (10.1056/NEJMoa1008410)
2. Hughes S. CURE ACTIVE: No effect of loss-of-function clopidogrel gene on event rates in ACS or AF. www.theheart.org. August 29, 2010
3. Califf R. Discussant (abstr). CURE ACTIVE: Efficacy and Safety of Clopidogrel compared with Placebo according to CYP2C19 Genotype in over 6000 patients with Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes (CURE trial) and atrial fibrillation (ACTIVE trial). www.escardio.org

Подготовлено [Н.А.Грацианским](#).
Размещено 02.10.2010