

## Результаты генетического подысследования в испытании PLATO: Влияние однонуклотидных полиморфизмов *CYP2C19* и *ABCB1* на исходы лечения острых коронарных синдромов тикагрелором в сравнении с клопидогрелем:

См. [также](#)

Анализ данных PLATO, как и ожидалось, показал, что клинические эффекты тикагрелора не зависели от наличия у пациента аллелей гена *CYP2C19*, связанных с разной активностью фермента, в частности аллелей, ассоциируемых с утратой его функции. Приводим резюме соответствующей публикации [1].

### «Предпосылки.

В испытании [PLATO](#) при сравнении тикагрелора с клопидогрелем для лечения острых коронарных синдромов, тикагрелор уменьшил составной исход сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, и инсульт, но увеличил частоту крупных кровотечений, не связанных с операциями коронарного шунтирования (КШ).

Известно, что [генотипы \*CYP2C19\* и \*ABCB1\* влияют на действие клопидогрела](#). В этом подысследовании мы изучили действие этих генотипов на исходы как между группами лечения, так и внутри них.

### Методы.

Пробы ДНК, полученные от пациентов в испытании PLATO, были генотипированы на аллели *CYP2C19* [ассоциируемые] с утратой функции (\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, и \*8), на аллель *CYP2C19* \*17 [ассоциируемую] с повышенной функцией, и на однонуклеотидный полиморфизм гена *ABCB1* 3435C→T.

По генотипу *CYP2C19* пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия или отсутствия любой аллели с утратой функции, а по генотипу *ABCB1* пациенты стратифицировались по предсказанной экспрессии гена (высокая, промежуточная, или низкая).

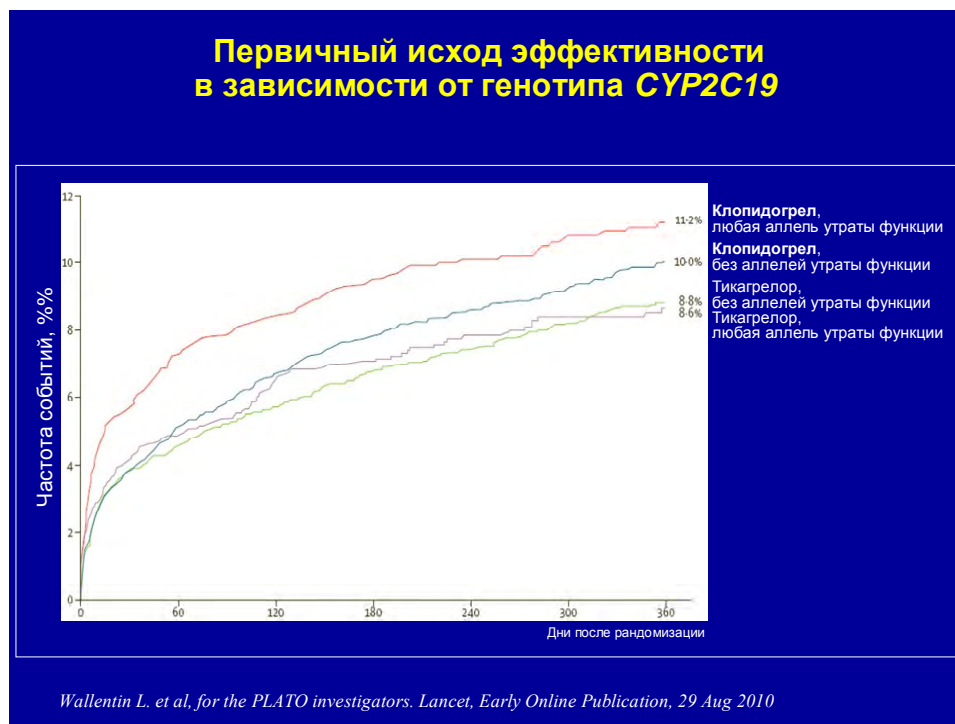
Первичная конечная точка эффективности была составной и включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, и/или инсульт на протяжении лечения тикагрелором или клопидогрелем, продолжавшегося до 12 мес.

### Результаты.

Пробы крови для генетического анализа предоставили 10285 пациентов. Первичный исход наступал менее часто на тикагрелоре по сравнению с клопидогрелем, независимо от генотипа *CYP2C19*: 8.6% против 11.2% (отношение рисков 0.77, 95% доверительный интервал [ДИ] 0.60—0.99,  $p=0.0380$ ) у пациентов с

любой аллелью утраты функции; и 8.8% против 10.0% (0.86, 95%ДИ 0.74—1.01,  $p=0.0608$ ) у пациентов не имевших аллелей утраты функции ( $p$  для взаимодействия = 0.46) (рис. 1).

Рис. 1.



Для генотипа *ABCB1* частота событий первичного исхода также была единообразно меньшей в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела во всех группах по генотипу (взаимодействие  $p=0.39$ ; 8.8% против 11.9%; 0.71, 95%ДИ 0.55—0.92 для генотипа с высокой экспрессией).

В группе клопидогрела частота событий к 30 суткам была выше у пациентов с какой либо аллелью утраты функции *CYP2C19* по сравнению с пациентами без таких аллелей (5.7% против 3.8%,  $p=0.028$ ). Результатом этого было более раннее расхождению частот событий между группами лечения у больных с аллелями утраты функции.

У пациентов на клопидогреле, имевших какую-нибудь аллель усиления функции *CYP2C19*, была большей частота крупных кровотечений (11.9%), по сравнению с пациентами, у которых не было каких-либо аллелей усиления или утраты функции (9.5%;  $p=0.022$ ). Однако взаимодействие между лечением и группами по генотипу не было достоверным ни для какого типа крупных кровотечений.

### **Интерпретация.**

Тикагрелор - более эффективное лечение острых коронарных синдромов, чем клопидогрел, независимо от полиморфизмов *CYP2C19* и *ABCB1*. Использо-

ние тикагрелора вместо клопидогрела устраняет потребность в рекомендуемом в настоящее время генетическом тестировании перед двойным антитромбоцитарным лечением».

### **Некоторые дополнительные положения из раздела «обсуждение» публикации.**

Выборка пациентов в этом исследовании соответствовала другим выборкам белого населения. Частоты аллелей *CYP2C19* соответствовали их частотам в других выборках белых. Процентное распределение предсказанных фенотипов *ABCB1* с высокой, промежуточной, и низкой экспрессией также было таким же, как и в других группах белого населения.

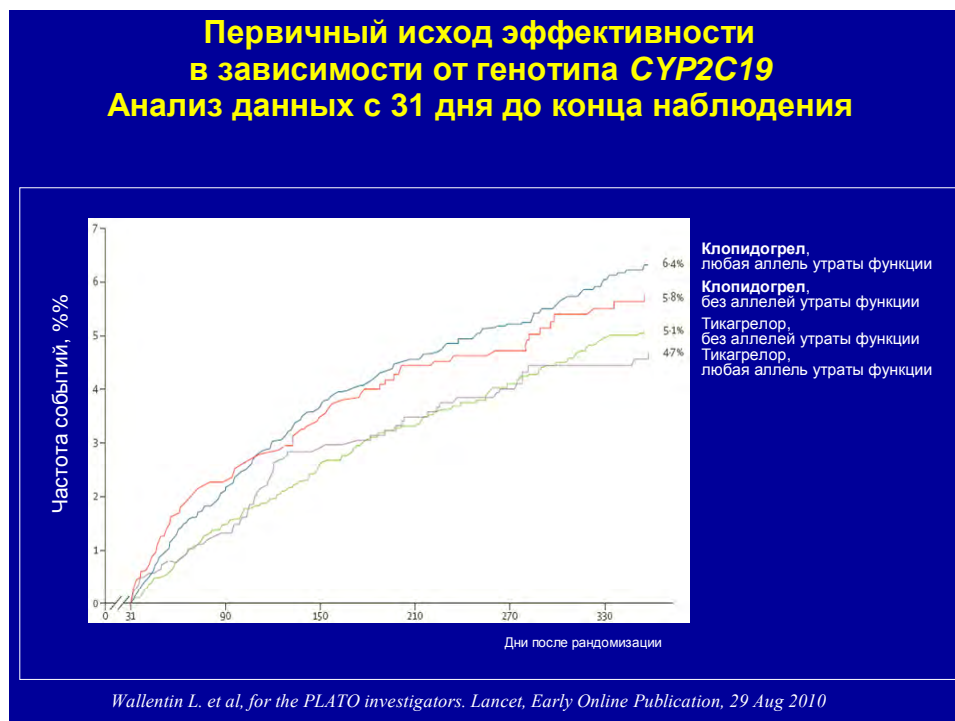
У пациентов на тикагрелоре не было зарегистрировано никаких указаний на взаимодействие с результатами лечения группы, выделенной по генотипу *CYP2C19*. Частоты ишемических событий у пациентов имевших и не имевших аллели утраты функции были почти идентичными. Напротив, во время лечения клопидогрелом на протяжении первых 30 дней (суток) у пациентов с аллелями утраты функции по сравнению с теми, у кого такие аллели отсутствовали, отмечена более высокая частота ишемических событий. Это соответствует предшествовавшим сообщениям ([см](#)). Однако при рассмотрении всего периода наблюдения различие в исходах между больными с любой аллелью утраты функции и больными без таких аллелей оказалось недостоверным и менее выраженным чем в некоторых, хотя и не во всех ранее выполненных обсервационных исследованиях. В большинстве сообщений о более выраженном взаимодействии ишемические события и тромбоз стентов происходили вскоре (рано) после начала терапии клопидогрелом в связи с чрескожным коронарным вмешательством или процедурой стентирования. Менее выраженное взаимодействие, чем в настоящем исследовании, обнаруживалось в смешанных группах больных, леченных как инвазивно, так и неинвазивно, и долго принимавших клопидогрел.

Относительно низкая частота чрескожных коронарных вмешательств по поводу острого события и предпочтение не выполнять чрескожные коронарные вмешательства вскоре (очень рано) после начала клопидогрела обусловили более низкую частоту тромбоза стентов и менее выраженное взаимодействие с полиморфизмами *CYP2C19* в настоящем исследовании по сравнению с предшествовавшими сообщениями.

Во время длительного лечения клопидогрелом полиморфизмы *CYP2C19* оказывают умеренное действие на концентрацию активного метаболита и агрегацию тромбоцитов, что также может объяснить ограниченное влияние жэтих полиморфизмов на клинические события в настоящем исследовании.

В настоящем исследовании потенциальное взаимодействие между полиморфизмами и влиянием клопидогрела на клинические события зависело от времени. К 30-м суткам частоты событий были достоверно более высокими у пациентов с аллелями утраты функции по сравнению с пациентами без этих аллелей, но в последующем периоде наблюдения достоверного различия между выделенными по генотипу группами не было (рис. 1 и 2).

Рис. 2.



В соответствии с предшествовавшими исследованиями мы показали, что у пациентов на клопидогреле, у которых имелась любая из аллелей усиления функции *CYP2C19*, была более высокой частота крупных кровотечений по сравнению с пациентами без аллелей усиления или угнетения функции. В группе тикагрелора взаимодействия между генетическими полиморфизмами и частотой кровотечений зарегистрировано не было.

Было оценено также и влияние полиморфизмов *ABCB1*. Генотип *ABCB1*3435C→E предположительно действует на экспрессию переносчика оттока (efflux transporter) Р-гликопротеина (хотя указания на это считаются сомнительными). Высокая активность *ABCB1* может поэтому увеличить экспрессию этого переносчика и таким образом повлиять на системную экспозицию как к тикагрелору, так и к клопидогрелу, и соответственно, на клинические эффекты этих средств. Хотя и предполагается, что тикагрелор является субстратом Р-гликопротеина, в группе тикагрелора не выявлено взаимодействия полиморфизма *ABCB1* с ишемическими событиями или кровотечениями. В группе кло-

пидогрела у пациентов с высокой экспрессией *ABCB1* была более высокой частота ишемических событий, чем у пациентов с промежуточной или низкой экспрессией.

Среди больных с высокой экспрессией *ABCB1* частоты сердечнососудистой смерти, инфарктов миокарда, и тромбоза стентов были достоверно ниже в группе тикагрелора, по сравнению с группой клопидогрела.

## **Заключение комментатора (К. Huber) на Конгрессе Европейского Кардиологического Общества [2]**

«Определенные однонуклеотидные полиморфизмы (CYP2 C19) играют роль в возникновении низкой реакции на клопидогрель, действуя на фармакокинетику (метаболизм), фармакодинамику (результаты тестов на функцию тромбоцитов), а также в возникновении клинических исходов.

[Генетические отклонения только частично объясняют «резистентность к клопидогрелу».](#)

Основываясь на имеющихся данных, и учитывая отсутствие результатов проспективных испытаний вмешательств с клиническими исходами, в настоящее время определение генетического профиля не должно быть рекомендовано для рутинного использования, но оно представляет и будет представлять повышенный научный интерес.

Показано, что использование более эффективных антитромбоцитарных агентов, особенно у пациентов со средним и высоким риском тромботических осложнений после стентирования (инфаркт миокарда с подъемами и без подъемов ST, предшествовавший тромбоз стента), эффективно и безопасно, и оно делает определение генетического профиля менее важным».

### **Источник.**

Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J., Husted S., Katus H., Steg P.G., Shah S.H., Becker R.C., for the PLATO investigators. 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. The Lancet, Early Online Publication, 29 August 2010  
doi:10.1016/S0140-6736(10)61274-3

См. [также](#).