

## 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).

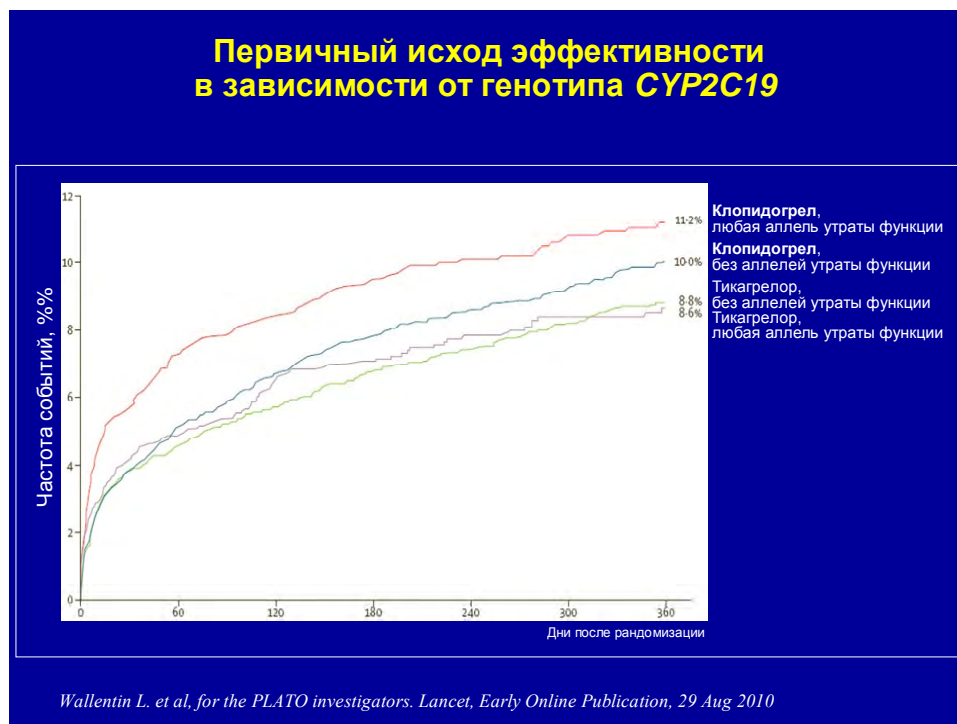
Первичная конечная точка эффективности была составной и включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, и/или инсульт на протяжении лечения тикагрелором или клопидогрелем, продолжавшегося до 12 мес.

### 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.

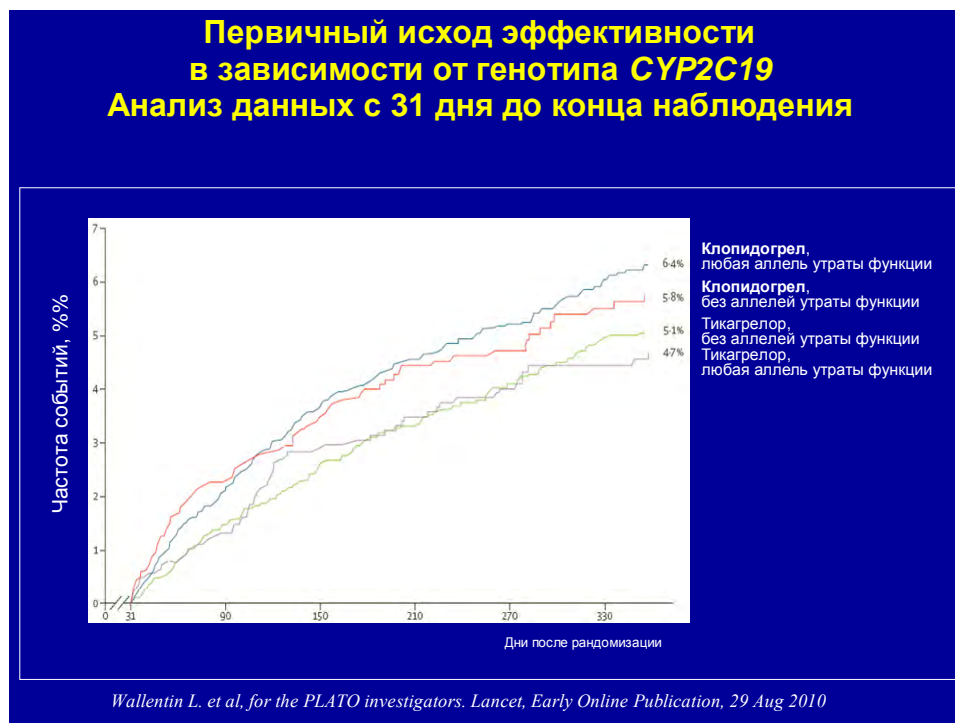
У пациентов на тикагрелоре не было зарегистрировано никаких указаний на взаимодействие с результатами лечения группы, выделенной по генотипу *CYP2C19*. Частоты ишемических событий у пациентов имевших и не имевших аллели утраты функции были почти идентичными. Напротив, во время лечения клопидогрелом на 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](#).