УДК 615.273.55:615

М.Т. Жайпанов[1], Н.Б. Борықпаев[1], К.Б. Абзалиев[2,3], Б.А. Ералиева[3], С.Ж. Жошыбаев[4], Б.А. Қонысов[1]
[1]Международный казахско-турецкий университет имени Ахмеда Ясави,
[2]Казахский медицинский университет непрерывного образования,
[3]КазНУ им. Аль-Фараби,
[4]Научно-клинический центр кардиохирургии и трансплантологии

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛОПИДОГРЕЛА

Краткий обзор представлен генетическим аспектом клопидогрела и ее значимости для клиники. Рассмотрены принцип работы клопидогрела, основные исследования, в которых обосновано его клиническая эффективность. Приведены итоги основных важных исследований, свидетильствовавших зависимость клинической эффективности клопидогрела от носительства полиморфизмов гена CYP2C19.
Ключевые слова: *антиагрегантная терапия, клопидогрел, фармакогенетика, CYP2C19.*

Ведущей причиной смертности населения в мире по данным Всемирной организации здравоохранения болезни системы кровообращения являются: в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,5 млн. человек, из которых 7,4 млн. человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн. человек – от острого нарушения мозгового кровообращения. По данным ВОЗ, из каждых 10 умерших в 2012 г. в мире людей 3 человека умерли именно от болезней системы кровообращения [1]. Тромбоциты в этом играют центральную роль в патогенезе атеросклероза, участвуя в его развитии и возникновении тромботических осложнений. Поэтому применение антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца является необходимым компонентом лечения, направленного на предотвращение осложнений. Одним из наиболее часто применяемых в настоящее время антиагрегантов в мире является блокатор P2Y12 рецепторов клопидогрел [2,3].

В 1997 году клопидогрел был разрешен к применению после исследования CARPIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [4], проведенному у 19185 пациентов с атеросклеротическими проявлениями в различных артериальных бассейнах. Длительность исследования колебалась от 1 года до 3 лет (в среднем 1,9 года). Исследование показало способность клопидогрела (75 мг/сут.) более эффективно, чем ацетилсалициловая кислота (АСК) (325 мг/сут.), снижать суммарный риск таких осложнений, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и сердечно–сосудистую смерть (статистически значимое снижение риска составило 8,7%). Лучшие результаты лечения клопидогрелом были получены у пациентов с перемежающейся хромотой, после коронарного шунтирования, с сахарным диабетом, с атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов и рецидивирующими ишемическими событиями [5].

Результаты исследования CURE, опубликованные в 2001 г., доказавшие несомненные преимущества клопидогрела у больных с нестабильной стенокардией (НС) и мелкоочаговым ИМ, были столь убедительны, что с 2002 г. двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия становится стандартом лечения больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). В дальнейшем двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия утверждается и при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) как у больных с ОКС, так и при плановых процедурах. Вскоре появляются данные о том, что добавление клопидогрела к АСК и тромболитику повышает проходимость инфаркт-связанной артерии [6] и улучшает исходы у больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [7]. После этого клопидогрел входит и в рекомендации по лечению больных с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. За период с 1996 г. Клопидогрел в кардиологии был изучен в 9 исследованиях, включивших более 132 000 пациентов [8].

Клопидогрел является неактивным пролекарством, требующим биоактивации с образованием активного метаболита после всасывания в желудочно-кишечном тракте. Образовавшийся метаболит является единственной формой, ответственной за ингибирование рецепторов P2Y12. К сожалению, основная часть адсорбируемого клопидогрела служит субстратом для карбоксиэстеразы (КЭС) в плазме, с помощью которой от 85 до 90% клопидогрела подвергается гидролизу до образования неактивного метаболита (SR 26334). И лишь небольшая часть адсорбированной дозы избегает инактивации и подвергается окислению с помощью печеночного фермента цитохрома (CYP) P450 с образованием производного тиофена (2-оксо-клопидогрел). Приблизительно 50% первичного метаболита 2-оксо-клопидогрела расщепляется эстеразами до неактивного карбоксил-метаболита. Окислившийся 2-оксо-клопидогрел проходит второй этап метаболизирования путем раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита [9,10]. Цис-тиольный метаболит необратимо ингибирует рецепторы P2Y12 путем ковалентного связывания сульфгид-рильной группы на протяжении всей жизни тромбоцита (около 7 дней) [11].

Как указывает Taubert D, 2006 механизм всасывания клопидогрела регулируется кишечным транспортером – P-гликопротеином. По данным Kazui M, 2010 до 85% клопидогрела под действием карбоксилэстеразы-1 превращается в неактивный метаболит - SR26334, а 15% препарата подвергаются биоактивации. После этого двухступенчато образуется 2-оксо-клопидогрел сначала, и потом как утверждает Pereillo JM,2002 активный метаболит – R-130964.(Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // Drug Metab Dispos. – 2002. – Vol. 30. – P.1288–1295.) Основную роль по мнению Kazui M, 2010 в образовании последнего играет изофермент - CYP2C19 (44,9% на первом и 20,6% на втором), (Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // Drug Metab Dispos. –2010. – Vol. 38. – P. 92–99.). Но на втором этапе большую роль в образовании активного метаболита R-130964 играет е изофермент CYP3A4 39,8%).

Таким образом, изоферментам CYP2C19 и CYP3A4 отводится ведущая роль в образовании активного метаболита клопидогрела. Поэтому изменение функциональной активности этих изоферментов, может влиять соответственно на концентрацию активного метаболита в плазме крови и остаточную активность тромбоцитов. По ним можно оценить клиническую эффективность антиагрегантной терапии как считает Mega JL, (Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 376 . – P. 1312-1329.).

Условно можно выделить как минимум три группы генов, определяющих эффекты клопидогрела. Первая группа генов отвечает за абсорбцию клопидогрела из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вторая группа — гены семейства цитохрома P-450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5), через которые идет метаболизм клопидогрела. Третья группа — гены, определяющие фармакодинамику клопидогрела — гены, кодирующие рецепторы тромбоцитов P2Y12, GPIIIa [12]. В исследовании TRITON-TIMI 38 [13] на фоне лечения клопидогрелом носители по крайней мере одного аллеля со сниженной функцией (CYP2C19*2, CYP2C19*3 и др.) гена CYP2C19 (примерно 30% обследованной группы) имели относительное снижение на 32,4% экспозиции плазмы к активному метаболиту клопидогрела по сравнению с не-носителями этой аллели ($p<0,001$). У носителей имело место также абсолютное уменьшение максимальной агрегации в ответ на клопидогрел, которая была на 9% меньшей, чем у не-носителей ($p<0,001$). Среди больных, леченных клопидогрелом в TRITON-TIMI 38, носители по сравнению с не-носителями имели относительное увеличение на 53% комбинированного первичного исхода эффективности — риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта

(12,1% vs 8,0%; отношение рисков для носителей 1,53; 95% ДИ, 1,07 до 2,19; p=0,01), и увеличение в 3 раза риска тромбоза стента (2,6%vs 0,8%; отношение рисков 3,09; 95%ДИ 1,19 до 8,00; p=0,02) [13].

Поиск оптимального лабораторного теста, свидетельствующего о подавлении функции тромбоцитов, и изучение взаимосвязи между степенью ингибирования тромбоцитов и клиническим эфектом клопидогрела показали, что пациенты по-разному «отвечают» на одну и ту же дозу клопидогрела. Иными словами, при анализе показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, или других лабораторных тестов, отражающих функцию тромбоцитов, среди пациентов, получающих клопидогрел, оказалось, что примерно 25-30% из них функция тромбоцитов подавляется значительно меньше, чем у остальных. Данный феномен получил название «вариабельность ответа на клопидогрел», а пациентов, у которых функция тромбоцитов подавлялась в меньшей степени в ответ на прием стандартной дозы клопидогрела, стали называть резистентными к клопидогрелу. Причин резистентности несколько. Следует упоминкть возможность несоблюдения предписанной схемы лечения. Среди других возможных причин важными считают усиленное «потребление» тромбоцитов и их исходную высокую реактивность, наблюдаемые у больных сахарным диабетом и пациентов с ОКС , гиперкоагуляцию и повышение содержания в кровотеке агонистов тромбоцитов, не подвластных действию АСК и клопидогрела , среди которых следует упомянуть тромбин. Поиск причин резистентности к клопидлгрелу показал, что в значительной степени данный феномен может быть обусловлен генетическими особенностями пациентов, определяющими метаболизм клопидогрела в печени. Биотрансформация клопидогрела осуществляется при участии нескольких ферментов CYP450. Практически все эти ферменты имеют генетические варианты, обусловливающие повышенную и ослабленную активность ферментов, участвующих в биотрансформации клопидогрела, и носительство некоторых из них может быть причиной т.н. фармакокинетической резистентности. Согласно приведенным данным, метаболическая активация клопидогрела осуществляется при участии нескольких ферментов CYP450. Практически все они имеют генетические варианты с высокой и низкой активностью[8].

В диссертационной работе Мирзаева К.Б.[.....] отмечено что под резистентностью к клопидогрелу, как правило, понимают развитие тромботических осложнений у пациентов на фоне приема препарата в рекомендованной дозе. Однако, для более объективной оценки резистентности, предпочтительнее применять термин - высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) – повышенный относительно известного диапазона уровень активности тромбоцитов, определяемый после приема рекомендованной дозы антиагрегантного препарата. Данный термин позволяет дать количественную лабораторную оценку резистентности к антиагрегантным препаратам. Под низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (НОРТ) – понимается пониженный относительно известного диапазона уровень активности тромбоцитов, определяемый после приема рекомендованной дозы антиагрегантного препарата. Но вместе с тем, до сих пор нет единого стандартизированного метода измерения активности тромбоцитов и не регламентированы оптимальные сроки проведения тестирования. В развитии ВОРТ при терапии клопидогрелом играют важную роль две группы факторов: генетические и негенетические, в том числе демографические, клинические, лабораторные факторы, межлекарственное взаимодействие и приверженность лечению пациента. При этом факторы, как первой, так и второй группы могут влиять на эффективность и безопасность терапии клопидогрелом путем воздействия на фармакокинетику или фармакодинамику клопидогрела. Основные факторы, ассоциированные с ВОРТ при терапии клопидогрелом, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Факторы, ассоциированные с ВОРТ при терапии клопидогрелом.

Факторы, ассоциированные с нарушением фармакологического ответа на клопидогрел	
Негенетические	Генетические
I. Клинико-демографические: 1. Возраст 2. Почечная недостаточность 3. Пол 4. Индекс массы тела 5. Сахарный диабет 6. Системное воспаление 7. Гематокрит 8. Количество тромбоцитов 9. Уровень фибриногена 10. ОКС 11. Низкая фракция выброса 12. Курение 13. Неадекватная доза	I. Полиморфизмы генов: 1. CYP2C19 2. CYP2C9 3. CYP3A4 4. CYP3A5 5. ABCB1 6. ABCC3 7. ITGB3 8. IRS-1 9. P2Y12 10. PON-1 11. CYP4F2 12. CES1
II. Взаимодействие с ЛС и фитопрепаратами: 1. Ингибиторы протонной помпы 2. Блокаторы кальциевых каналов 3. Статины 4. Производные кумарина 5. Кетоконозол 6. Морфин 7. Рифампицин 8. Зверобой	
III. Низкая приверженность лечению	

В исследовании AL Frelinger и соавт., (2013) изучалось изменение фармакокинетики (Cmax активного метаболита, AUCt) и фармакодинамики (измерение активности тромбоцитов 3 различными методами: до назначения, на 1,7, 8, 9 день лечения и через 24 часа после девятой дозы) клопидогрела под влиянием различных генетических и негенетических факторов, ассоциированных с нарушением фармакологического ответа на клопидогрел. В ходе исследования было выявлено, что такие известные факторы развития ВОРТ, как полиморфизм генов CYP2C19, CYP3A5, ABCB1, и PON1, несоблюдение режима приема препарата, нарушение диеты (прием алкоголя), курение, возраст, вес, пол, количество тромбоцитов, гематокрит, сопутствующая фармакотерапия, а так же высокая базальная (до начала лечения) реактивность тромбоцитов, обуславливали всего лишь 18% случаев изменения фармакокинетики и от 35 до 65 % случаев изменения фармакодинамики клопидогрела. Роль генетического фактора так же изучалась в исследовании AR Shuldiner и соавт., где было продемонстрировано, что персональный вклад наиболее значимого генетического маркера CYP2C19*2 в развитии ВОРТ может составлять около 12% (Shuldiner AR, 2009). Таким образом, на антиагрегантное действие клопидогрела влияет множество генетических и негенетических факторов [14].

Начиная с 2010 г., производитель оригинального клопидогрела (плавикс) и FDA в США [15] считают необходимым обратить внимание врачей на возможность выявления больных, плохо отвечающих на клопидогрел, с помощью генотипирования или функциональных тестов оценки остаточной реактивности тромбоцитов, особенно в случаях плановых ЧКВ высокого риска,

включая сложную коронарную анатомию или многососудистое поражение коронарных артерий. В 2011 г. в Европейских (ESC) [16] и Американских (AHA) [17] рекомендациях по лечению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ впервые отражается мнение ряда экспертов о том, что исследование функции тромбоцитов и генотипирование CYP2C19 у больных, получающих клопидогрел, может быть выполнено в отдельных случаях, особенно если это может повлиять на выбор лечения.

На сегодняшний день резистентность к терапии клопидогрелом представляет собой большую проблему. В развитии резистентности серьезную роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место [18]. Исследование роли генотипирования по CYP2C19, и фенотипирования по CYP3A4, у казахской популяции могут быть использованы для оптимизации антиагрегантной терапии у больных с ИБС. Представляется перспективным повышение эффективности патогенетической терапии атеросклероза путём прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов на основании фармакогенетического тестирования по изоферментам системы цитохрома P450 с оценкой эффективности лечения по уровню остаточной реактивности тромбоцитов [19]. Актуальным является для наших молодых ученых научное исследование распространенности аллелей CYP2C19 у лиц казахской и других национальностей , проживающих на территории Казахстана. Особенности значимых полиморфизмов генов, связанных с повышенной этнической чувствительностью к клопидогрелу среди различных этнических групп Республики Казахстан будут полезны для оптимизации фармакотерапии ишемической болезни сердца в данном регионе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения [электронныйресурс]. 2014 г. No310. URL: http://www.who.int/mediacentre /factsheets/ fs 310/ru (дата обращения: 08.04.2015)

2 Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // BMJ. – 1994. - №308(6921). – P. 81-106.

3 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. - №324(7329). – P. 71-86.

4 CARPIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CARPIE) // Lancet. – 1996. - №348. – P. 1329–1339.

5 Лупанов В.П. Клопидогрел в профилактике тромботических осложнений у пациентов с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2010. - №10. - С. 675-681.

6 Sabatine M.S., Cannon Ch.P, Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for MI with ST-Segment Elevation // N Engl J Med. – 2005. - №352. – P. 1179-1189.

7 COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2005. - №366. – P. 1607-1621.

8. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Фармакогенетика клопидогрела и ее клиническое значение // «Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал. – 2012. - №9. - С. 44-53.

8 Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combalbert J., Picard C., Maffrand J.P. et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel // Thromb. Haemost. – 2000. - №84(5). – P. 891–896.

9 Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., Farid N.A., Okazaki O. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // Drug. Metab. Dispos. – 2010. - №38(1). – P. 92–99.

10 Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение // «Креативная кардиология. – 2014. - №3. - С. 41-46.

11 Zuern C.S., Schwab M., Gawaz M., Geisler T. Platelet Pharmacogenomics // J Thromb Haemost. – 2010. - №8(6). – P. 1147-1158.

12 Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // N Engl J Med. – 2009. - №360(4). – P. 354-362.

13 Мирзаев К.Б. Генотипирование и фенотипирование изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования антиагрегантного действия клопидогрела при остром коронарном синдроме: клинические и этнические аспекты: Дисс. ... канд.мед.наук - Алматы, 2012. – 24 с.

14 ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA «Boxed Warning» A Report of the AmericanCollege of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association // JACC. – 2010. - Vol. 56, №410. – P. 321-341.

15 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur Heart J. – 2011. - №32. – P. 2999-3054.

16 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of patients with Unstable Angina/Non ST Elevation Myocardial Infarction // Circulation. – 2011. - №123. – P. 426—579.

17 Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. - №6(4). – P. 569-572.

18 Автандилов А.Г. и соав. Антиагрегантная терапия клопидогрелом у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом 2 типа: состояние проблемы и перспективы фармакогенетического подхода // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. - №2. – С. 86-91.

М.Т. Жайпанов[1], Н.Б. Борықпаев[1], К.Б. Абзалиев[2,3], Б.А. Ералиева[3], С.Ж. Жошыбаев[4], Б.А. Қонысов[1]
[1]Ахмет Яссауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті
[2]Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті
[3] Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
[4] Ғылыми-клиникалық кардиохирургия мен трансплантология орталығы

КЛОПИДОГРЕЛ ФАРМАКОГЕНЕТИКАСЫ МЕН ОНЫҢ КЛИНИКАДАҒЫ МАҢЫЗЫ

Түйін: Қысқаша шолу мақсаты клопидогрел фармакогенетикасы мен оның клиникадағы маңызына арналады. Фармакогенетикалық тест негізінде кейбір зерттеу жұмыстарының нәтижелері мысал ретінде келтірілген. Төсек жанындағы агрегатометрия қос антитромбоцитарлық терапияны алушылардың фаталдық асқынулары мен қан кету қаупін төмендету, резистенттік жағдайларды және комплаенттілік проблемаларын анықтау мақсатында ұсынылуы мүмкін, бұл көрсетілетін медициналық көмектің сапасын айтарлықтай жақсартып, жүргізілетін тромбоцитарлық терапияны дербестендіруге, емдеуге жұмсалатын шығындарды, емделушілер саны мен емделу ұзақтығын төмендетуге мүмкіндік береді. Науқастарды емдеу барысында әртүрлі популяцияларды ескере отырып, дәрігерлердің дәрілердің қауіпсіздігі мен тиімділігіне деген сенімі үшін фармакогенетикалық зерттеулердің нәтижелері ескерілуі керек.
Түйінді сөздер: клопидрогел, фармакогенетика, CYP2C19, фармакогенетикалық тест, антитромбоцитарлы терапия, агрегатометрия.

M.T. Zhaipanov[1], N.B. Borikpaev[1], K.B. Abzaliev[2,3], B.A. Yeraliyev[3], S.Zh. Zhoshybayev[4], B.A. Konisov[1]
[1]Ahmed Yassavi International Kazakh-Turkish University,
[2]Kazakh Medical University of continuing education,
[3]Al-Farabi KazNU,
[4]Research and clinical center for cardio surgery and transplantology

GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF CLOPIDOGREL

Resume: The purpose of a brief review for the pharmacogenetics of clopidogrel and its significance for the clinic. The results of some studies conducted on the basis of pharmacogenetic testing are presented. Bedside aggregatometry can be recommended for patients on DAT in order to reduce the risk of fatal complications – thrombosis and bleeding, identify cases of resistance and compliance problems, which will significantly improve the quality of medical care, allow to personalize the antiplatelet therapy, reduce the cost of treatment, the number and duration of hospitalizations. In the treatment of patients, the results of pharmacogenetic studies should be considered, taking into account the populations of different nationalities, for the doctors to be confident in the safety and efficacy of drugs.
Keywords: clopidogrel, pharmacogenetics, CYP2C19, pharmacogenetic test. antiplatelet therapy, aggregatometry