

# Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела

Чернов А.А.<sup>1</sup>, Мирзаев К.Б.<sup>2</sup>, Сычёв Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — кафедра терапии и клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> — НИЦ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

**Резюме.** Введение. Проведено большое количество научных исследований по изучению влияния полиморфизма CYP2C19 на фармакогенетику клопидогрела. Наибольшую доказательную ценность несут в себе мета-анализы, вобравшие в себя результаты большого количества исследований. К сожалению, российские исследования на данную тему не входили в охват зарубежных мета-анализов, в связи с низким качеством исследований и языковым барьером. Данный мета-анализ на тему влияния полиморфизма CYP2C19 на эффективность терапии клопидогрелом вобрал в себя результаты российских исследований и является первым в своём роде. Материалы и методы. Поиск литературы проводили с использованием электронной базы данных Elibrary. В исследования были включены пожилые (55-65 лет) российские пациенты с ИБС (как в форме стенокардии, так и в форме острого коронарного синдрома), которым назначали двойную антитромбоцитарную терапию. Количественный синтез данных проводили с использованием MIX Pro 2.0. Основным критерием различия эффекта между опытной и контрольной группами являлся OR (отношение шансов) для каждого из исходов. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кокрана. Помимо прочего, в мета-анализе изучалось влияние наличия полиморфизма CYP2C19\*2 на риск возникновения тромботических осложнений. Результаты. По результатам трёх проспективных исследований наличие полиморфизма CYP2C19\*2 достоверно повышало риск развития конечной точки развития в виде таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА (OR=2,85, 95%ДИ 0,31-0,78; p=0,01). При проведении теста на гетерогенность не выявлено статистически значимых различий между результатами исследований (Q=1,71; p=0,77). Выводы. По результатам первого в России мета-анализа по изучению влияния полиморфизма гена CYP2C19 на фармакогенетику клопидогрела было выявлено, что наличие полиморфизма CYP2C19\*2 достоверно повышало риск развития таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА.

**Ключевые слова:** мета-анализ, фармакогенетика, клопидогрел, антитромбоцитарная терапия, полиморфизм, генотипирование, аллель, тромботические осложнения, кровотечение, активность тромбоцитов

## The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel

Chernov A.A.<sup>1</sup>, Mirzaev K.B.<sup>2</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Russia, Moscow

<sup>2</sup> — SIC GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Russia, Moscow

**Abstract.** Introduction. A large number of scientific studies on the impact of CYP2C19 polymorphism in the pharmacogenetics of clopidogrel. The greatest evidentiary value shall be a meta-analysis, which absorbed a large number of research results. Unfortunately, the Russian exploration on the subject were not included in the coverage of international meta-analysis, due to the low quality of research and language barriers. This meta-analysis on the impact of CYP2C19 polymorphisms on the effectiveness clopidogrel therapy incorporates the results of Russian studies and is the first of its kind. Materials and methods. A literature search was conducted using electronic database Elibrary. The following included Russian mature patients (55-65 years) with IHD (such as in the form of angina pectoris and in the form of an acute coronary syndrome), which is assigned a dual antiplatelet therapy. Quantitative data synthesis performed using MIX Pro 2.0. The main criterion for distinction between the effect of the experimental and control groups was OR (odds ratio) for each of the outcomes. Uniformity analyzed studies was tested using Q-Cochran

test. Among other things, in a meta-analysis examined the effect of the presence of polymorphism of CYP2C19\*2 on the risk of thrombotic complications. **Results.** According to the results of three prospective studies presence of a polymorphism CYP2C19\*2 significantly increased the risk of the end point of development in the form of complications such as cardiovascular death / MI / stent thrombosis / AI / TIA (OR=2,85, 95% CI 0,31-0, 78; p=0,01). The test for heterogeneity revealed no statistically significant differences between the results of studies (Q=1,71; p=0,77). **Conclusions.** As a result of Russia's first meta-analysis on the impact of CYP2C19 polymorphism in the pharmacogenetics of clopidogrel it has been found that the presence of CYP2C19\*2 polymorphism significantly increased risk of developing complications such as cardiovascular death / MI / stent thrombosis / AI / TIA.

**Key words:** meta-analysis, pharmacogenetics, clopidogrel, antiplatelet therapy, polymorphism, genotyping, allele, thromboembolic complications, bleeding, platelet activity

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. E-mail: dimasychev@mail.ru

### Введение

Для лечения и профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом применяется двойная антитромбоцитарная терапия [1, 2]. Современная антитромбоцитарная терапия включает в себя ацетилсалициловую кислоту и блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (в частности клопидогрел) [1, 2]. Количество пациентов, которым, согласно современным рекомендациям, должна назначаться антитромбоцитарная терапия, огромно, однако её эффективность имеет определённые ограничения. Так, например, недостаточная эффективность такой терапии может приводить к рецидивам тромботических событий, несмотря на стандартную дозу препарата. В настоящее время недостаточную эффективность антитромбоцитарной терапии связывают не только с тяжестью основного заболевания и нарушением функции тромбоцитов, но и с вариабельностью чувствительности к данной терапии среди различных пациентов. Одной из причин вариабельности является полиморфизм (различные аллели) гена *CYP2C19* (CYP-450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19), который кодирует фермент — цитохром CYP, влияющий на превращение пролекарства клопидогрел в активный тиольный метаболит в печени. Поэтому фармакологическая эффективность препарата зависит от полиморфных маркеров гена *CYP2C19* [3, 4].

Описано большое количество аллельных вариантов гена *CYP2C19* [7], часть которых влияет на активность цитохрома *CYP2C19*. Наиболее часто встречаются варианты дикого (обычного) аллеля *CYP2C19\*1*, при котором у пациентов наблюдается нормальный метаболизм клопидогрела; медленные варианты аллеля *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, при которых наблюдается сниженный уровень метаболизма клопидогрела; быстрый вариант аллеля *CYP2C19\*17*, при котором наблюдается усиленный метаболизм клопидогрела.

Проведено большое количество научных исследований по изучению влияния полиморфизма *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела [3-6]. Безусловно, наибольшую доказательную ценность имеют мета-анализы, вобравшие в себя результаты большого количества

исследований [8]. Подобные мета-анализы неоднократно проводились за рубежом [9, 10]. В большинстве мета-анализов подтверждена достоверная связь между полиморфизмом *CYP2C19* и фармакологическим ответом на клопидогрел. В остальных мета-анализах связь была недостоверна за счёт малого охвата научных исследований или же небольшого количества респондентов в них. К сожалению, российские исследования на данную тему не входили в охват зарубежных мета-анализов, в связи с низким качеством исследований и языковым барьером.

Данный мета-анализ на тему влияния полиморфизма *CYP219* на эффективность терапии клопидогрелом вобрал в себя результаты российских исследований [11-17] и является первым в своём роде.

### Материалы и методы

Поиск литературы проводили с использованием электронной базы данных Elibrary (www.elibrary.ru) с охватом научных исследований с 2012 по 2014 год. В мета-анализ были включены три проспективных российских исследования, а также два поперечных (Комаров А.Л., 2012 г.; Голухова Е.З., 2013 г.; Сумароков А.Б., 2012 г.; Галявич А.С., 2012 г.; Мацкеплишвили С.Т., 2013 г.), где изучалось влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на риск развития сердечно-сосудистых событий и резистентность к клопидогрелу [11, 12, 14, 16, 17].

В исследования были включены пожилые российские пациенты (55-65 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС), как в форме стенокардии, так и в форме острого коронарного синдрома (ОКС), которым назначали двойную антитромбоцитарную терапию в виде комбинации клопидогрела (нагрузочная доза — 300 мг, поддерживающая доза 75 мг, и ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг).

Не существовало никаких ограничений включения на основе характеристик пациента, вида издания (журнал, статья, реферат, конференции) или языка опубликованного исследования.

Количественный синтез данных проводили с использованием MIX Pro 2.0. Мета-анализ был выполнен на основе первичных результатов исследований. Основным критерием различия эффекта между опытной и кон-

трольной группами являлся OR (отношение шансов) для каждого из исходов. Однородность анализируемых исследований была проверена с помощью Q-теста Кохрана и расчёта изменений в разных исследованиях, обусловленных неоднородностью данных.

Сам мета-анализ проводился по трём конечным точкам: влияние наличия полиморфизма *CYP2C19*\*2 на риск возникновения тромботических осложнений, риск возникновения кровотечений и активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию.

### Результаты

Для мета-анализа было найдено семь научных исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность терапии клопидогрелом [11-17]. В двух исследованиях первичные данные были представлены неполноценно [13, 15], поэтому данные исследования не были включены в мета-анализ. Остальные пять исследований определили общее количество пациентов по трём конечным точкам, по которым проводился сам мета-анализ: влияние наличия полиморфизма *CYP2C19*\*2 на риск возникновения тромботических осложнений, риск возникновения кровотечений и активность тромбоцитов у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (табл. 1).

Все исследования были относительно небольшие (от 55 до 399 человек). При этом частота встречаемости генотипов во всех исследованиях соответствовала закону Харди-Вайнберга.

По результатам трёх проспективных исследований наличие полиморфизма *CYP2C19*\*2 достоверно повышало риск развития конечной точки развития в виде таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА (OR=2,85, 95%ДИ 0,31-0,78; p=0,01) (рис. 1). При проведении теста на гетерогенность не выявлено статистически значимых различий между результатами исследований (Q=1,71; p=0,77) (табл. 2).

Носительство полиморфизма *CYP2C19*\*2 среди пациентов не влияло на риск кровотечений, (p = 0,68) (рис. 2). Это может быть связано с недостаточным количеством пациентов, у которых были отмечены данный исход и малым числом исследований, включённых в мета-анализ. Тест на гетерогенность исследований: (Q=0,08; p=0,77) (табл. 3).

При изучении влияния полиморфизма *CYP2C19*\*2 на активность тромбоцитов, тест на гетерогенность результатов исследований показал, различия результатов исследований неслучайны (Q=7,4; p=0,005) (табл. 4). В связи с этим дальнейшие расчёты были бессмысленны, так как наша выборка оказалась негетерогенной.

### Обсуждения

По результатам первого в России мета-анализа по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела было выявлено, что наличие полиморфизма *CYP2C19*\*2 достоверно повышало риск развития таких осложнений как сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/ИИ/ТИА.

Это заключение помогает сделать вывод о том, что у российских пациентов, которые получают антитромбоцитарную терапию, и имеют высокий риск тромботических осложнений, целесообразно проводить генотипирование с целью выявления полиморфизма *CYP2C19*\*2.

Данное заключение также подтверждает результаты зарубежных мета-анализов по данной тематике [9, 10].

Также в процессе выполнения мета-анализа стала заметной необходимость повышение качества проведения российских исследований по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела и полноценное представление результатов подобных исследований. Это позволило бы получать более достоверные данные, особенно о влиянии полиморфизма *CYP2C19*\*2 на терапию клопидогрелом в отношении активности тромбоцитов и вероятности повышения риска кровотечений.

Таблица 1

Общее количество пациентов в мета-анализе по трём конечным точкам

№	Автор	Число пациентов с событием в группе *1/*2+*2/*2	Число пациентов без события в группе *1/*2+*2/*2	n (группа *1/*2+*2/*2)	Число пациентов с событием в группе контроля (*1/*1)	Число пациентов без событий в группе контроля (*1/*1)	N (группа *1/*1)
<b><i>CYP2C19</i> и сердечно-сосудистая смерть/ОИМ/тромбоз стента/реваскуляризация/ИИ/ТИА</b>							
1	Комаров А.Л., 2012 г.	12	34	46	8	90	98
2	Голухова Е.З., 2013 г.	5	11	16	6	33	39
3	Галявич А.С., 2012 г.	0	20	20	3	73	76
<b><i>CYP2C19</i> и кровотечения</b>							
1	Комаров А.Л., 2012 г.	4	63	67	9	105	114
3	Галявич А.С., 2012 г.	0	20	20	1	75	76
<b><i>CYP2C19</i> и активность тромбоцитов</b>							
4	Сумароков А.Б., 2012 г.	1	11	12	12	27	39
5	Мацкеплишвили С.Т., 2013 г.	13	21	34	4	46	50

Таблица 2

Тест на гетерогенность

<b>Q</b>	<b>p</b>	
1,714560256	0,424314596	
<b>H</b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
1	1	3,100569282
<b>I<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
0,00%	0,00%	89,60%
<b>t<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
0	0	20,7189355

Таблица 3

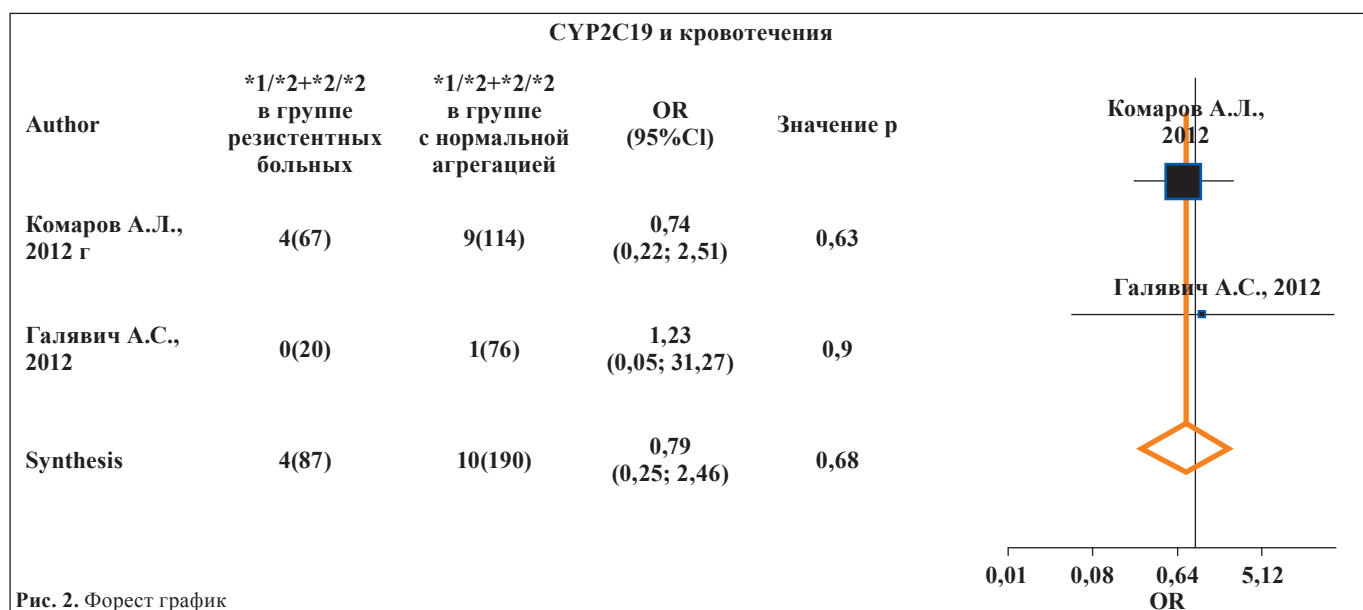
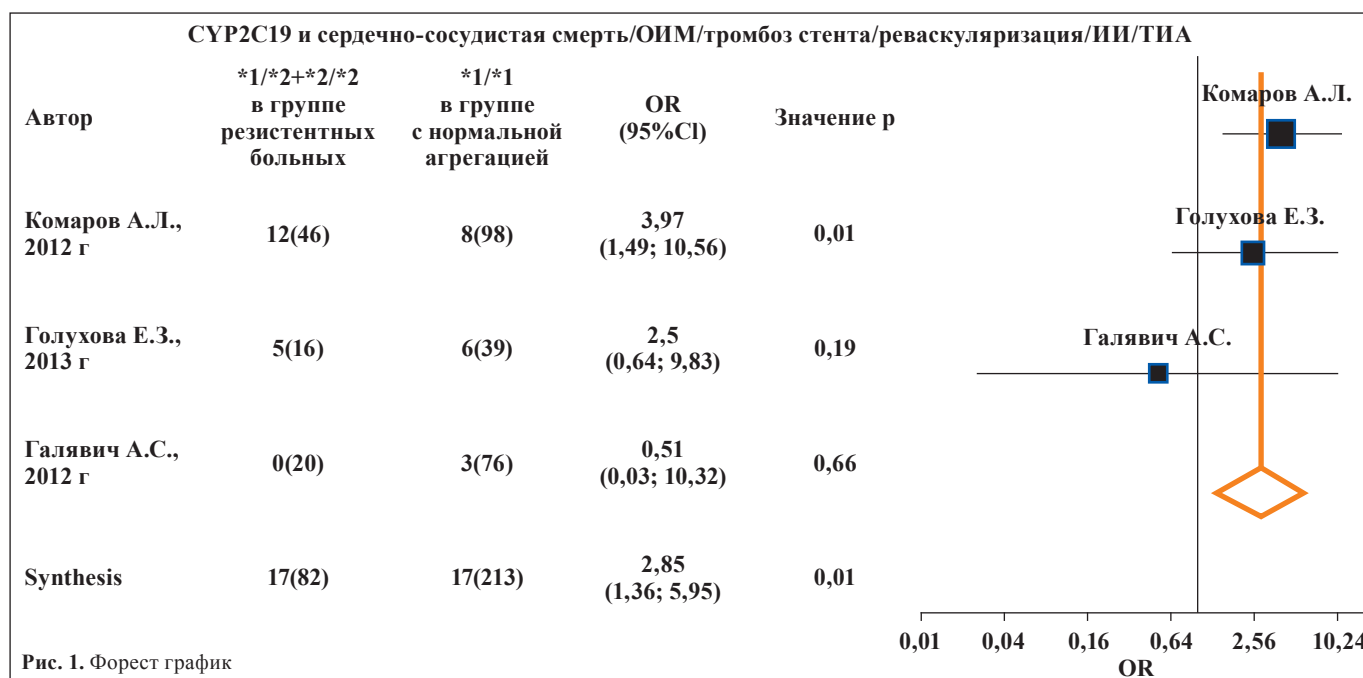
Тест на гетерогенность

<b>Q</b>	<b>p</b>	
0,081929605	0,774699303	
<b>H</b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
1	-	-
<b>I<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
0,00%	-	-
<b>t<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
0	-	-

Таблица 4

Тест на гетерогенность

<b>Q</b>	<b>p</b>	
7,838364625	0,005114886	
<b>H</b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
2,799707954	-	-
<b>I<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
87,24%	-	-
<b>t<sup>2</sup></b>	<b>ci-</b>	<b>ci+</b>
4,740230024	-	-



**Литература**

1. *Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al.* ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. // *Eur Heart J* 2013;34(38):2949—3003.
2. *Steg P.G., James S.K., Atar D., et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J* 2012;33(20):2569—619.
3. *Fabian Stimpfle, Athanasios Karathanos, Michal Droppa, Janina Metzger, Dominik Rath, Karin Muller.*(et.al.) Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting S0049-3848(14)00270-9.
4. *Tong Yin, Toshiyuki Miyata, et. al.* Pharmacogenomics of clopidogrel: Evidence and perspectives. Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing, China. Department of Molecular Pathogenesis, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.
5. *Noel C. Chan, John W. Eikelboom, Jeffrey S. Ginsberg, Mandy N. Lauw, et. al.* Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy. Population Health Research Institute, Hamilton, Canada; Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Canada; Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada; and Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
6. *Wei Y.Q., Wang D.G., Yang H., Cao H. et. al.* Cytochrome P450 CYP 2C19\*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. July 6;10(7):e0132561. // *Collection* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0132561.
7. *Jin T., Zhang M., Yang H., Geng T., Zhang N., et. al.* Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in the Uyghur population in northwest China. // *Xenobiotica*. 2015 Nov 2:1-7.
8. Meta-analysis in medical research. Haidich AB Department of Hygiene and Epidemiology, Aristotle University of Thessaloniki School of Medicine, Thessaloniki, Greece.
9. *Tim Bauer, Heleen J. Bouman, Jochem W van Werkum, Neville F. Ford, Jurriën M ten Berg, et. al.* Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. Department of Pharmacology, University Hospital of Cologne, D-50931 Cologne, Germany; Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM).
10. *Liu Mao, Chen Jian, Liu Changzhi, Huang Dan, et. al.* Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai.
11. *Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., Григорян М.В.* Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты. // *Креативная кардиология*, № 2, 2013.
12. *Галевич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и соавт.* Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. // *Кардиология*, 4, 2012, 20-24.
13. *Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа Н.В.* Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом. // *Кардиология*, 8, 2013, 72-75.
14. *Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О. и соавт.* Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезнью сердца. // *Кардиология*, 2, 2011, 8-11.
15. *Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., Якушкин В.В. и соавт.* Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. // *Терапевтический архив*, 9, 2014.
16. *Мацкеплишвили С.Т., Прохорчук Е.Б., Арутюнова Я.Э., Кокшениева И.В. и соавторы.* Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. // *Кардиоваскулярная терапия и практика*, 12(4), 2013.
17. *Сумароков А.Б.* Новые дезагрегантные препараты. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5).