

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИАГРЕГАНТОВ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Сычев Д.А.<sup>1</sup>, Зятенков А.В.<sup>1</sup>, Кулес В.Г.<sup>2</sup>

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии<sup>1</sup>.

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора<sup>2</sup>

### Резюме

*В обзоре рассмотрены проблемы индивидуальной чувствительности к антиагрегантам. Ацетилсалициловая кислота, по данным многочисленных исследований, неэффективна у 5% пациентов. Это может быть связано с полиморфизмом гена, кодирующего молекулу-мишень ацетилсалициловой кислоты – циклооксигеназы 1. При этом данный феномен имеет большое клиническое значение, т.к. у пациентов, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, существенно выше риск тромботических осложнений. Другой широко применяемый антиагрегант – клопидогрель – не вызывает необходимого снижения агрегации более чем у 15% больных. Эффективность клопидогреля зависит от активности печеночных изферментов CYP3A, а также от варианта гена, кодирующего рецептор к АДФ. По результатам многочисленных исследований, резистентность к клопидогрелю значительно ухудшает прогноз у пациентов с ИБС. Не избежали проблемы резистентности и препараты из новой группы антиагрегантов: блокаторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>/P<sub>2</sub>U рецепторов тромбоцитов. Они недостаточно эффективны у 20% пациентов, что связано с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к гликопротеинам. Таким образом, для подбора оптимального режима антиагрегантной терапии представляется целесообразным и перспективным индивидуальный подход к пациентам с использованием генетических тестов, основанных на данных фармакогенетических исследований.*

**Ключевые слова:** фармакогенетика, антиагреганты, ИБС, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, блокаторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>/P<sub>2</sub>U рецепторов.

Давно известно, что разные пациенты по-разному реагируют на лечение одними и теми же лекарственными средствами (ЛС), которые назначаются в среднетерапевтических дозах. Поэтому, несмотря на все достижения современной медицины, проблема эффективности фармакотерапии остается актуальной [44]. В настоящее время стало очевидным, что около 50% неблагоприятных фармакологических ответов (недостаточная эффективность и развитие нежелательных лекарственных реакций) определяются генетическими особенностями пациентов [2].

Впервые клинические наблюдения влияния наследственности на фармакологические эффекты лекарственных средств (ЛС) описаны в 50-х годах прошлого века. Исследователей заинтересовали причины обнаружения очень низких или очень высоких концентраций препаратов в крови или моче пациентов, принимающих ЛС в одинаковых дозах [18, 29, 7, 26, 15]. Позднее были выявлены ферменты, отвечающие за биотрансформацию ЛС, а также гены, кодирующие эти ферменты. В настоящий момент в геноме человека выделено более 60 тысяч полиморфных генов, многие из которых ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на ЛС. Выявление некоторых полиморфизмов этих генов уже используются для прогнозирования эффективности и безопасности ряда ЛС [16,17,38]. Но в большинстве случаев фармакологический эффект определяется не одним единственным геном, а взаимодействием большого числа генов, чьи ферменты влияют на фармакодинамику и

фармакокинетику ЛС. Кроме того, индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества других факторов: пол, возраст, характер питания, вредные привычки, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС.

Таким образом, очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонифицированной медицины. В их основе лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и режима его дозирования с учетом всех перечисленных факторов. Такой подход позволит повысить эффективность ЛС, которая остается недостаточной, в том числе и при сердечно-сосудистых заболеваниях, несмотря на внедрение в кардиологическую практику методологии «доказательной» медицины [44].

Проблема эффективности особенно важна, когда затруднена оценка выраженности лекарственного эффекта, как при проведении антиагрегантной терапии. Очевидно, что подавление тромбоцитарного звена гемостаза является важнейшим направлением в профилактике тромботических осложнений при ИБС, цереброваскулярной болезни и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Однако, хорошо известно, что антиагреганты оказываются неэффективными по разным оценкам у 10-20 % пациентов [40]. В то же время, нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – такие, как желудочно-кишечные кровотечения, возникают в 1-3% случаев в зависи-

мости от дозы [42]. А некоторые авторы указывают на то, что каждое десятое язвенное кровотечение у пожилых пациентов связано с профилактическим приемом ацетилсалициловой кислоты [51].

Учитывая большое число больных, получающих антиагреганты, даже несколько процентов пациентов с недостаточным эффектом или НЛР имеют большое значение. Таким образом, изучение фармакогенетики антиагрегантов является перспективным подходом к оптимизации применения данной группы ЛС.

#### Ацетилсалициловая кислота

Применение ацетилсалициловой кислоты является краеугольным камнем антиагрегантной терапии уже много лет. В 1953 году Craven обратил внимание на то, что у пациентов, принимавших этот препарат, чаще возникают кровотечения [22]. Через несколько лет Smith и Willis открыли механизм этого явления, что ознаменовало начало его широкого применения в кардиологической практике. В настоящее время ацетилсалициловая кислота, безусловно, самое популярное ЛС в мире. Так, только в США в день употребляется 35 тонн этого препарата [9]. Эффективность ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений была доказана в многочисленных мультицентровых исследованиях и не подвергается сомнению [49, 34, 41]. Но, к сожалению, ацетилсалициловая кислота не у всех пациентов вызывает желаемого снижения агрегации тромбоцитов. Это объясняется так называемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте или аспиринорезистентностью. В разных источниках этому термину придают разные значения, включающие неспособность ацетилсалициловой кислоты оказать профилактическое действие в отношении тромботических осложнений, вызывать увеличение времени кровотечения, снижать концентрацию в крови тромбоксана  $A_2$ , подавлять агрегацию тромбоцитов в тестах *in vitro*. В зависимости от используемого определения, в различных исследованиях приводятся разные данные о распространенности резистентности. При вторичной профилактике инсульта ацетилсалициловая кислота неэффективна у 15-25% больных [25, 24], а в исследовании уровня агрегации тромбоцитов с использованием различных тестов аспиринорезистентными оказываются уже 50% пациентов.

Как показывают многочисленные исследования [11, 45, 5], эффективность антиагрегантной терапии зависит от множества факторов. O'Donnell et al. при исследовании агрегации тромбоцитов у двух с половиной тысяч пациентов в рамках Фремингемского исследования установили, что основное влияние на функцию тромбоцитов оказывают генетические особенности [27]. Так, у близких родственников наблю-

дались сходные показатели агрегации, а недостаточный антиагрегантный эффект и НЛР антиагрегантов, в большинстве случаев, носили семейный характер. Ранее феномен аспиринорезистентности пытались объяснить недостаточной дозой ацетилсалициловой кислоты. Однако, огромный материал по клиническому применению ацетилсалициловой кислоты позволяет считать установленным, что его профилактический эффект не зависит от дозы, так как даже небольшое количество ацетилсалициловой кислоты (50-75 мг) блокирует активность ЦОГ-1 тромбоцитов на 95% [47], и дальнейшее увеличение дозы повысит только частоту НЛР, и, прежде всего, кровотечений [4].

Таким образом, в настоящее время считается, что основные причины аспиринорезистентности кроются в генетических особенностях пациентов. Исходя из этого, самое простое объяснение аспиринорезистентности – полиморфизм гена, кодирующего «молекулу-мишень» ацетилсалициловой кислоты – ЦОГ-1, что может приводить к отсутствию комплементарности между активным центром фермента и молекулой ацетилсалициловой кислоты. Повышение частоты развития НЛР, наоборот, можно объяснить большей чувствительностью ЦОГ-1 к ацетилсалициловой кислоте. Halushka et al. [23] изучали аллельные варианты гена, кодирующего ЦОГ-1. В это исследование вошли 38 человек, у которых определялась нуклеотидная последовательность гена ЦОГ-1, а также способность их тромбоцитов синтезировать простагландин  $H_2$ , являющийся предшественником тромбоксана  $A_2$ , до и на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. В результате было установлено, что ген ЦОГ-1 имеет 9 аллельных вариантов. При этом носительство разных генотипов по данным аллельным вариантам приводит к разной степени подавления активности фермента под влиянием ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что были выявлены не только структурные полиморфизмы, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в ферменте, но и полиморфизмы, изменяющие экспрессию гена, а, следовательно, и его количества. Таким образом, недостаточный или избыточный антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты может быть обусловлен не только изменением строения синтезируемой ЦОГ-1, но и изменением ее количества.

Однако существует и другое объяснение феномена аспиринорезистентности. Повышенное внимание уделяется ЦОГ-2, функционирование которой может «поддерживать» альтернативный путь синтеза тромбоксана  $A_2$ . Возможно, ацетилсалициловая кислота недостаточно блокирует ЦОГ-2 макрофагов и моноцитов, находящихся в атеросклеротической бляшке [8, 43], и они могут синтезировать некоторое количе-

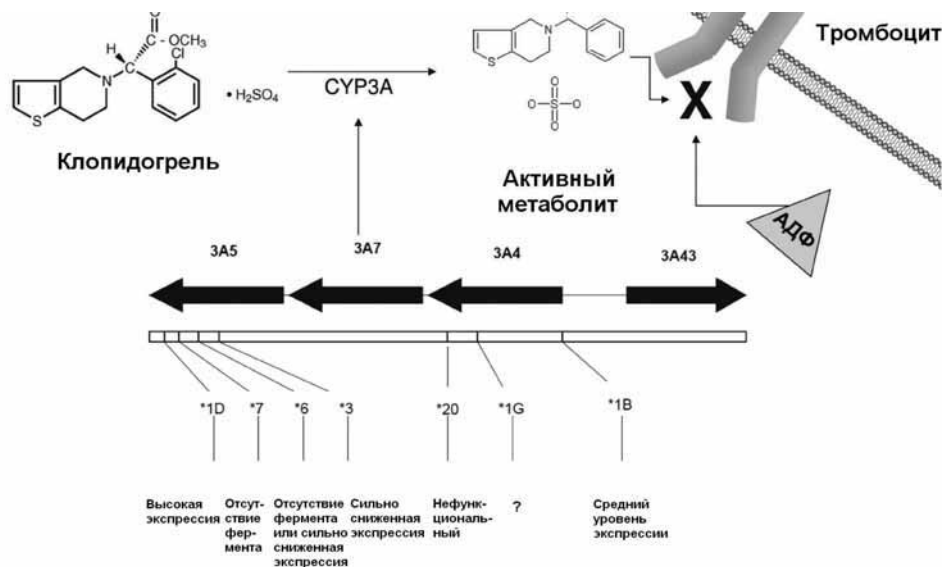


Рис. 1. Механизм действия и метаболизм клопидогреля.

**Примечание.** Клопидогрель метаболизируется до активного метаболита изоферментами подсемейства CYP3A. Связывание активного метаболита клопидогреля с рецептором P2Y<sub>12</sub> приводит к необратимой блокаде рецепторов и отсутствию агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ. Аллельные варианты генов, кодирующих эти изоферменты, а также эффекты у их носителей показаны на рисунке. Расположение в хромосоме генов, кодирующих данные изоферменты, показано вертикальными линиями.

ство тромбоксана A<sub>2</sub> или простангландин H<sub>2</sub>, который в тромбоцитах превращается в тромбоксан A<sub>2</sub>. Действительно, Liuzzo и соавт. установили, что моноциты пациентов со стенокардией синтезируют большее количество биологически активных веществ и «сильнее» отвечают на стимуляцию различными цитокинами [35]. Таким образом, ЦОГ-2 может играть существенную роль в развитии аспиринорезистентности. Это открывает новое поле для исследований, посвященных изучению полиморфизма ЦОГ-2 и роли этого явления в патогенезе атеросклероза. Пока таких исследований не проводилось.

Еще одним кандидатом на роль «виновника» аспиринорезистентности может стать ген, кодирующий А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1). Undas et al. [48] показали, что терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг/сут в течение 7 дней у здоровых добровольцев, носителей аллеля Leu34 полиморфного маркера Val34Leu гена F13A1 приводит к более выраженному подавлению активации XIII фактора свертывания по сравнению с гомозиготными носителями аллеля Val34.

Есть основания полагать, что аспиринорезистентность может быть связана также с полиморфизмом генов, кодирующих другие, кроме ЦОГ, ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты. Кроме того, может иметь значение полиморфизм генов, кодирующих многочисленные гликопротеины тромбоцитов [1].

Накоплены данные о клиническом значении аспиринорезистентности. Так, в исследовании CAPRIE [6] были обследованы 326 пациентов с ИБС,

у 5% из которых была обнаружена аспиринорезистентность по результатам тестов *in vitro*. Группа резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов имела более высокий риск острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти по результатам двухлетнего наблюдения. Eikelboom et al. [10] изучили более 5 тысяч пациентов для определения прогностического значения уровня 11-дегидротромбоксана V<sub>2</sub> (метаболита тромбоксана A<sub>2</sub>) в моче. Выяснилось, что концентрация этого вещества была существенно выше у пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью. При этом частота сердечно-сосудистых осложнений была тем выше, чем больше концентрация 11-дегидротромбоксана V<sub>2</sub> в моче. Пациенты с максимальным уровнем 11-дегидротромбоксана V<sub>2</sub> (30 нг/моль) имели риск осложнений в среднем в 1,8 раза больше по сравнению с теми, у кого его концентрация была минимальной. При этом риск развития инфаркта миокарда при высокой концентрации 11-дегидротромбоксана V<sub>2</sub> в течение первого года наблюдения был выше в 2,9 раза. Следует отметить, что прогностическое значение данного критерия было выражено сильнее, чем влияние на прогноз различных факторов риска и тактики лечения. Кроме того, было установлено, что такие показатели, как возраст, пол, индекс массы тела, курение, применение различных препаратов никак не влияет на уровень 11-дегидротромбоксана V<sub>2</sub> в моче. Этот факт лишний раз подтверждает, что основное значение в проблеме аспиринорезистентности играют именно генетические факторы.

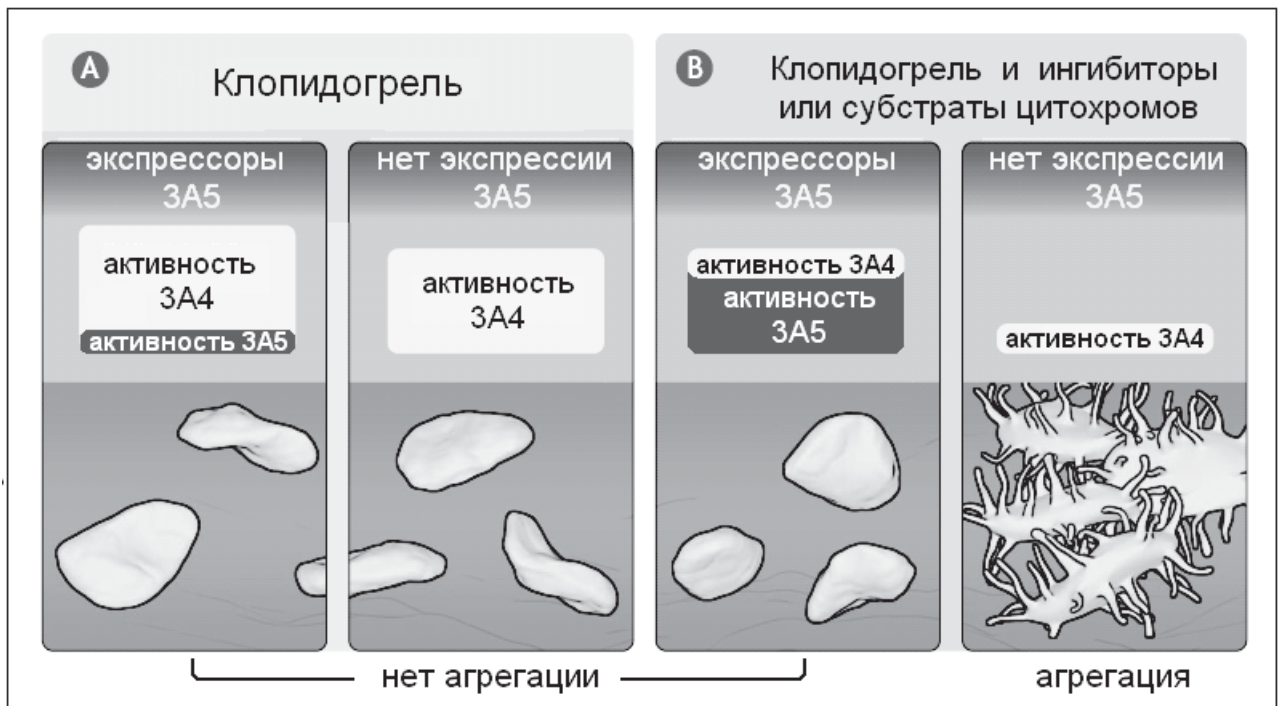


Рис. 2. Механизм различия антиагрегантного эффекта клопидогреля в зависимости от применения ингибиторов и субстратов цитохромов и, в частности, CYP3A4 и экспрессии CYP3A5.

**Примечание:**

А – В обычном состоянии «работают» CYP3A4 и CYP3A5, хотя CYP3A4 является ведущим. Поэтому эффективность клопидогреля может быть одинаковой как у пациентов, экспрессирующих изофермент CYP3A5, так и у тех, кто не экспрессирует CYP3A5.

В – В случае совместного применения субстратов или ингибиторов CYP3A4, CYP3A5 становится ведущим ферментом метаболизма клопидогреля в активный метаболит. В такой ситуации эффективность клопидогреля зависит от наличия или отсутствия экспрессии гена CYP3A5.

**Клопидогрель**

Производные тиенопиридинов вошли в клиническую практику сравнительно недавно. В исследовании CAPRIE [32] была доказана эффективность клопидогреля для профилактики тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях: клопидогрель снижал частоту тромботических осложнений в среднем на 8,7%. Клопидогрель уже нашел широкое применение, особенно при подготовке пациентов к ангиопластике и стентированию коронарных артерий для профилактики рестенозов. Однако и клопидогрель не избежал проблемы резистентности. Выявлены существенные различия в антиагрегантном эффекте препарата в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. В исследовании Gurbel et al. [21] изучались показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля в течение месяца у 96 больных, перенесших коронарную ангиопластику. Было установлено, что резистентность к клопидогрелю (в данном исследовании резистентностью считалось снижение агрегации тромбоцитов меньше, чем на 10% от исходной) имеет место у 64% пациентов через 2 часа, у 31% – через сутки и у 15% – через месяц после начала терапии. При этом клопидогрель сначала применялся в «нагрузочной» дозе 300

мг/сутки, затем в дозе 75 мг/сутки. В аналогичном исследовании Muller et al. [39] получены сходные данные: 11% пациентов были полностью резистентны к клопидогрелю, т.е. снижали агрегацию тромбоцитов менее, чем на 10%, 26% пациентов были частично резистентны к клопидогрелю, т.е. снижали агрегацию тромбоцитов менее, чем на 30%.

Для объяснения проблемы недостаточного антиагрегантного эффекта клопидогреля предложено несколько гипотез [46]. Одна из них – полиморфизм гена, кодирующего рецепторы к АДФ, которые являются «молекулами-мишенями» клопидогреля. На поверхности тромбоцитов существует 2 вида рецепторов к АДФ: P2Y1 и P2Y12. Активация рецептора P2Y1, сопряженного с G-белками, приводит к повышению внутриклеточного содержания кальция и «готовит» тромбоцит к агрегации, а активация рецептора P2Y12 вызывает угнетение синтеза аденилатциклазы, что непосредственно вызывает агрегацию. Клопидогрель избирательно блокирует P2Y12 – рецепторы. При генетическом исследовании сотни добровольцев [19] было установлено, что существуют 2 аллельных варианта гена, кодирующего рецепторы P2Y12: H1 и H2. У людей с генотипом H2/H2 или H2/H1 уровень агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ был в 2

Таблица 1

Аллельные варианты генов, влияющих на эффективность антиагрегантов

Ген	Аллельный вариант	Методы определения	Изменение активности	Эффект носительства	
Ацетил-салициловая кислота	ЦОГ-1	A-842G	генотипирование	Повышенная активность ЦОГ-1	Чрезмерный антиагрегантный эффект
			Определение уровня 11-де-гидротромбоксана В <sub>2</sub> в моче		
Клопидогрель	Рецептор к АДФ P2Y <sub>12</sub>	H1	генотипирование	Высокий порог активации	Чрезмерный антиагрегантный эффект
		H2	генотипирование	Низкий порог активации	Сниженный эффект клопидогреля, плохой прогноз для больных ИБС
	Изоферменты цитохрома P450 3A4	1VS10+12GA	генотипирование Дыхательный тест с эритромицином	Повышенная активность фермента, усиленный метаболизм	Высокая эффективность клопидогреля
		генотипирование			
Пб-Ша	Рецептор к гликопротеинам	PLA1	генотипирование	Низкая афинность к агонистам	Ожидаемый антиагрегантный эффект
		PL A2	генотипирование	Высокая афинность к агонистам	Недостаточный эффект Пб-Ша блокаторов, повышенный риск рестеноза после ангиопластики

раза выше, чем у носителей генотипа H1/H1. Кроме того, предполагается определенная роль аллельного варианта H2 в развитии атеросклероза. При исследовании 200 пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [20] 30% оказались носителями аллеля H2. В группе контроля, аналогичной по факторам риска, этот аллельный вариант был обнаружен только у 20%. Конечно, для решения вопроса, принадлежат ли носители аллельного варианта H2 к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования. Но, возможно, определение у пациента аллельного варианта H2 может быть полезным для выработки тактики лечения и выбора оптимального антиагреганта.

Проблема резистентности к клопидогрелю имеет не только теоретическое значение. Matetzky et al. исследовали корреляцию между антиагрегантной эффективностью клопидогреля и прогнозом у 60 пациентов, перенесших ангиопластику и стентирование коронарных артерий при остром инфаркте миокарда [37]. Все больные были разбиты на 4 группы по уровню снижения агрегации тромбоцитов по сравнению с исходной. При этом 25% всех пациентов с острым инфарктом миокарда были резистентны к клопидогрелю. Через 6 месяцев осложнения (сердечная смерть, острый инфаркт миокарда, рестеноз) в группе пациентов, резистентных к клопидогрелю, наблюдались у 40%, в других группах – только у 6,7%. Таким образом, недостаточный антиагрегантный эффект клопидогреля

может рассматриваться как предиктор сердечно-сосудистых осложнений. В этом же исследовании была выявлена интересная закономерность: среди пациентов с резистентностью к клопидогрелю было очень мало курящих. Их количество увеличивалось от группы к группе по мере повышения эффективности препарата. Авторы выдвинули гипотезу, объясняющую это явление. Как известно, клопидогрель является пролекарством, он метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 3A (CYP3A) (рис. 1), и, частично, изоферментом 1A2 (CYP1A2) в активный метаболит. CYP1A2 индуцируется, т.е. повышается его активность под влиянием полициклических ароматических углеводов табачного дыма. Таким образом, курение ведет к ускорению превращения клопидогреля в активный метаболит.

Зависимость эффекта клопидогреля от активности изоферментов CYP3A (CYP3A4, CYP3A5 и др.) изучалась во многих исследованиях. Lau et al. [33] показали, что ингибирование изофермента CYP3A4 под действием других ЛС влияет на способность клопидогреля подавлять агрегацию тромбоцитов. Так, эритромицин, являющийся ингибитором CYP3A4, снижал антиагрегантную эффективность клопидогреля, а рифампицин, индуцируя CYP3A4, наоборот повышал.

В исследовании Angiolillo et al. [3] изучалось влияние полиморфизма гена CYP3A4, на антиагрегантную эффективность клопидогреля. Было установлено, что у носителей аллельного варианта

1VS10+12GA уровень агрегации тромбоцитов и активации гликопротеиновых рецепторов Пб-IIIa был в 2,5 раза ниже, чем у остальных пациентов на фоне терапии клопидогрелем. При этом повышение дозы препарата позволяло устранить различия в антиагрегантном действии препарата.

Как указывалось выше, клопидогрель метаболизируется изоферментами CYP3A до активного метаболита, при этом у взрослых присутствует только 2 изофермента этого подсемейства: CYP3A4 и CYP3A5. Считается, что основным изоферментом является CYP3A4. Однако, изофермент CYP3A5, согласно Wrighton [54], обеспечивает до 50% активности всех цитохромов примерно у трети белого населения США и у половины афроамериканцев. Ген CYP3A5 полиморфен: выявлены 2 аллельных варианта этого гена – CYP3A5\*1 и CYP3A5\*3. Лица с генотипами CYP3A5\*1/\*1 и CYP3A5\*1/\*3 экспрессируют изофермент CYP3A5, а лица с генотипом CYP3A5\*3/\*3 не экспрессируют, т.е. у них отсутствует изофермент CYP3A5.

В исследовании Suh et al. принимали участие здоровые добровольцы, половина из которых экспрессировала изофермент CYP3A5 (носители генотипов CYP3A5\*1/\*1 и CYP3A5\*1/\*3), а другая половина не экспрессировала (носители генотипа CYP3A5\*3/\*3). Все исследуемые получали сначала только клопидогрель, а затем клопидогрель и итраконазол, который ингибирует CYP3A4 [28]. При исследовании агрегации тромбоцитов было установлено, что на фоне клопидогреля уровень агрегации в обеих группах был одинаков. Однако при приеме сочетания клопидогреля и итраконазола снижение агрегации было существенно выше в группе экспрессирующих CYP3A5 (27,7% vs 2,5% у неэкспрессирующих CYP3A5 в первые сутки приема и 33,5% vs 17,8% через неделю). Кроме того, изучались исходы стентирования коронарных артерий у 348 пациентов с ИБС в зависимости от экспрессии ими CYP3A5. Выяснилось, что осложнения (смерть, острый инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация) за 6 месяцев наблюдения развиваются чаще в группе пациентов, не экспрессирующих изофермент CYP3A5 (14 на 193 больных против 3 на 155 больных, экспрессирующих CYP3A5). Авторы объяснили этот факт тем, что лица, экспрессирующие CYP3A5, «защищены» от взаимодействия между клопидогрелем и ингибиторами CYP3A4, т.к. у них CYP3A5 «берет на себя» превращение клопидогреля в активный метаболит в условиях ингибирования CYP3A4 (рис. 2). Именно этот феномен, возможно, может объяснить тот факт, что при изучении взаимодействия клопидогреля с аторвастатином были получены такие противоречивые результаты [33].

Таким образом, определение генотипа по CYP3A5

может помочь в подборе оптимального режима дозирования клопидогреля. Помимо генотипирования имеется возможность непосредственного измерения активности изоферментов цитохрома P-450 – дыхательный тест с эритромицином. Для этого внутривенно вводится эритромицин, молекулы которого помечены изотопом углерода  $^{14}\text{C}$ . Эритромицин метаболизируется CYP3A4, в процессе образуется  $\text{CO}_2$ , содержащий меченые атомы углерода, измеряется количество этого  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе. Таким образом, концентрация меченого  $\text{CO}_2$  прямо пропорциональна активности CYP3A4. Lau исследовал активность изофермента CYP3A4 и уровень агрегации тромбоцитов у 70 пациентов, получавших клопидогрель [32]. Выявлена обратная зависимость – чем выше активность CYP3A4, тем меньше уровень агрегации, что обусловлено различием в образовании активного метаболита клопидогреля под влиянием CYP3A4.

Эти факты подтверждают важность индивидуализированного подхода к выбору антиагрегантного ЛС и его режима дозирования. В зависимости от активности метаболизирующих ферментов стандартная доза клопидогреля может быть недостаточной или избыточной, и проведение дыхательного теста с эритромицином позволит подобрать адекватную дозу препарата.

#### **Блокаторы Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов.**

Рецепторы клеточной мембраны тромбоцитов способны связываться со многими биологически активными веществами: различными гликопротеинами, фибриногеном, многочисленными медиаторами воспаления. Активация этих рецепторов является ключевым моментом в процессе тромбообразования. Сейчас разработаны различные препараты, блокирующие рецепторы тромбоцитов – абциксимаб (моноклональное антитело), эптифибатид (пептид), тирофибан (низкомолекулярное непептидное соединение) и многие другие. При этом, распространение получили только препараты для парентерального введения, в то время как лекарства этой группы для приема per os не улучшали прогноз, а даже увеличивали смертность пациентов. В настоящее время блокаторы Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов применяются при остром коронарном синдроме и ангиопластике коронарных артерий со стентированием у пациентов высокого риска. Было проведено множество исследований, соответствующих всем требованиям «доказательной» медицины и включавших, в общей сложности, более 10 тысяч больных, которые подтвердили существенное снижение частоты развития тромботических осложнений при использовании этих препаратов [12, 13, 14]. Но в то же время в этих же исследованиях было установлено, что блокаторы Пб-IIIa гликопротеиновых

рецепторов эффективны не у всех пациентов [53]. Это объясняется, прежде всего, полиморфизмом гена, кодирующего Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов. Существует два аллельных варианта данного гена, кодирующего эти рецепторы – PL<sup>A1</sup> и PL<sup>A2</sup>. Отличаются они одной аминокислотой в пептидной цепи субъединицы IIIa. Как показывают исследования, в европейской популяции распространенность варианта PL<sup>A2</sup> составляет около 25% [50].

Kickler et al [31] изучали реакцию у носителей 2 аллельных вариантов гена рецептора Пб-IIIa на стимуляцию различными веществами. Выяснилось, что у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> отмечается более низкий порог активации коллагеном, фибрином и другими агонистами. Именно эти различия и определяют вариабельность эффективности блокаторов Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов у разных пациентов. Наиболее изучен в этом отношении абциксимаб [31]. Wheeler et al [53] изучали афинность этого препарата у носителей различных аллельных вариантов гена гликопротеиновых рецепторов. Существенных различий в афинности к препарату выявлено не было, однако после применения абциксимаба уровень агрегации тромбоцитов у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> снижался в меньшей степени, чем у тромбоцитов лиц, несущих аллельный вариант PL<sup>A1</sup>. Помимо более низкого порога активации это явление можно объяснить тем, что часть рецепторов у носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> уже занята фибриногеном вследствие их высокой афинности. Кроме того, некоторые исследователи [36] считают, что у носителей PL<sup>A2</sup> плотность рецепторов на поверхности тромбоцитов значительно повышается при их активации [31], так как часть рецепторов располагается внутриклеточно. Этот пул рецепторов недоступен для абциксимаба, но не для тромбина и фибриногена. Эти гипотезы косвенно подтверждаются тем, что абциксимаб гораздо более эффективен при его применении в режиме длительной инфузии, что позволяет препарату вытеснить другие агонисты Пб-IIIa рецепторов, а также связаться с рецепторами из внутреннего пула, транспортированными на мембрану после активации тромбоцита.

Клиническое значение полиморфизма гликопротеиновых рецепторов изучалось во многих исследованиях [52,30]. Weiss et al [52] определяли зависимость между носительством аллельного варианта PL<sup>A2</sup> и развитием острого коронарного синдрома. Выяснилось, что у пациентов с острым коронарным синдромом, несущих аллельный вариант PL<sup>A2</sup> встречается в 2 раза чаще (39%), чем в контрольной группе, составленной из здоровых добровольцев (19%). Именно по этому показателю различия были наиболее достоверными (даже по сравнению с такими факторами риска как курение, артериальная ги-

пертензия, гиперхолестеринемия). Кроме того, по данным Kastrati, носительство аллельного варианта PL<sup>A2</sup> является важным предиктором рестеноза после коронарной ангиопластики [30]. В это исследование вошли более 1000 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших абциксимаб. Частота рестенозов в группе носителей аллельного варианта PL<sup>A2</sup> (около 20% пациентов) была в полтора раза выше, чем у носителей аллельного варианта PL<sup>A1</sup> (47% vs 31%). Эти исследования показывают, что носительство аллельного варианта PL<sup>A2</sup> может считаться фактором риска развития осложнений у больных ИБС.

Таким образом, блокаторы Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов могут оказаться неэффективными примерно у каждого пятого пациента. Это лишний раз подтверждает важность изучения фармакогенетики и индивидуального подхода к назначению антиагрегантов.

Результаты исследований последних лет показывают, что проблема резистентности к антиагрегантам имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Так, антиагрегантная терапия неэффективна по разным подсчетам у 5–20% пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и у 10–15% больных, получающих клопидогрель. Новейшие антиагрегантные препараты из группы блокаторов Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов также не избежали проблемы резистентности. Кроме того, фармакогенетические исследования антиагрегантов выявили дополнительные генетические факторы риска осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение фармакогенетических тестов, определяющих эффективность антиагрегантов, в клиническую практику, возможно, сделает реальностью индивидуальный выбор как самого антиагреганта, так и его режима дозирования у конкретного пациента. Для этих целей может быть использовано как генотипирование, так и фенотипирование (табл. 1). Методы генотипирования пациентов соответствуют всем критериям фармакогенетических тестов: демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, по результатам исследований доказана выраженная ассоциация между носительством исследуемых генов и фармакологическим ответом [2]. К сожалению, генотипирование не получило пока широкого распространения из-за высокой стоимости. Альтернативой могут являться тесты, в основе которых лежит фенотипирование, т.е. определение активности ферментов, кодируемых изучаемыми генами, хотя такие тесты менее информативны, т.к. на активность фермента могут влиять не только генетические факторы, но и многие другие, о которых было упомянуто выше.

## Литература

1. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам// Кардиология 2005, 9, 85–89.
2. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? // Клиническая фармакология и терапия. –2005. –т.14 -№5. –с.77–83.
3. Кукуев В.Г., Сычев Д.А., Игнатьев И.В. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение.
4. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of Gene Sequence Variations of the Hepatic Cytochrome P450 3A4 Enzyme to Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel// *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1895–1900.
5. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients// *BMJ* 2002; 324:71–86
6. Cadroy Y., Bossavy J.-P., Thalamas C., et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans// *Circulation* 2000;101:2823–2828.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)// *Lancet* 1996;348:1329–1339.
8. Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes// *Science* 1956;124:484–485.
9. Cipollone F., Patrignani P., Greco A. et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina// *Circulation* 1997;96:1109–1116.
10. Craven L.L. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis// *Mississippi Valley Med. J.* 1953;75:38–44.
11. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events// *Circulation* 2002;105:1650–1655.
12. Elwood P.C., Beswick A.D., Sharp D.S., et al. Whole blood impedance platelet aggregometry and ischemic heart disease: the Caerphilly collaborative heart disease study// *Arteriosclerosis* 1990;10(6):1032–1036.
13. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty// *N Engl J Med* 1994;330:956–961.
14. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor binding and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization// *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
15. EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa binding// *Lancet* 1998;352:87–92.
16. Evans D.A.P., Manley K.A., McKusick V.A., Genetic control of isoniazid metabolism in man// *Br. Med J* 1960;2:485–491.
17. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics// *Science* 1999;286:487–491.
18. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response// *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:9–39.
19. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects// *N Engl J Med* 2003; 348:538–549.
20. Fontana P., Dupont A., Remy J.-L. et al. Adenosine Diphosphate-Induced Platelet Aggregation Is Associated With P2Y12 Gene Sequence Variations in Healthy Subjects// *Circulation* 2003;108:989–995.
21. Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y12 H2 Haplotype Is Associated With Peripheral Arterial Disease// *Circulation* 2003;108:2971–2973.
22. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity// *Circulation.* 2003;107:2908–2913.
23. Halushka M.K., Halushka P.V. Why Are Some Individuals Resistant to the Cardioprotective Effects of Aspirin? Could It Be Thromboxane A2// *Circulation* 2002;101:2823–2828.
24. Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin// *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;73.
25. Helgason C.M., Bolin K.M., Hoff J.A., et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke// *Stroke* 1994; 25:2331–2336.
26. Helgason C.M., Tortorice K.L., Winkler S.R., et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction// *Stroke* 1993;24:345–350.
27. Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P. et al. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis// *Am Rev Tuberc* 1954;70:266–273.
28. Jack D.B. One hundred years of aspirin// *Lancet* 1997;350:437–439.
29. Jung-Won Suh, Bon-Kwon Koo, Shu-Ying Zhang et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel Early release, published at www.cmaj.ca on May 12, 2006. Subject to revision// *CMAJ* 2006;174(12).
30. Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level// *Lancet* 1956;2:576.
31. Kastrati A., Schomig M. Seyfarth et al. PIA Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa and Risk a Restenosis After Coronary Stent Placement// *Circulation* 1999;99:1005–1010.
32. Kickler T., Douglas J.C., Sourav K. et al. Platelet GP IIIa PIA Polymorphisms Display Different Sensitivities to Agonists// *Circulation* 2000;101:1013–1018.
33. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance// *Circulation*, 2004, 109:166–171.
34. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction// *Circulation* 2003;107:32–37.
35. Lauer M.S. Aspirin for primary prevention of coronary events// *N Engl J Med* 2002; 346:1468–1474.
36. Liuzzo G., Angiolillo D.J., Buffon A., et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina// *Circulation* 2001;103:2236–2241.
37. Mascelli M.A., Lance E.T., Damaraju L., et al. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor binding// *Circulation* 1998;97: 1680–1688.
38. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel Resistance Is Associated With Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction// *Circulation*, 2004, 109:3171–3175.
39. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy// *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101–121.
40. Muller I., Besta F., Schulz C., et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement// *Thromb Haemost.* 2003;89:783–787.
41. Patrono C., Collier B., Dallen J.E., et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects// *Chest* 2001;119:39S–63S.
42. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases// *Circulation* 2002; 106:388–391.
43. Peters R.J.G., Mehta S.R., Fox K.A.A., et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study// *Circulation* 2003; 108:1682–1687.
44. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease// *N Engl J Med* 1999; 340:5861–5865.



45. Silber B.M. in «Pharmacogenomics»/ Ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
46. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction for Events During Observation// JAMA 2002;288:2411-2420.
47. Stephen D.W., Elliott M.A. Clopidogrel Resistance: A New Chapter in a Fast-Moving Story// Circulation 2004;109:3064-3067.
48. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial: ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators// Lancet 1999;353:2179-2184.
49. Undas A., Sydor W.J., Brummel K. et al. Aspirin alters cardioprotective effects of the factor Val34Leu polymorphism// Circulation 2003; 107:17-20.
50. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale// Ann Intern Med 2002; 136:157-160.
51. Von dem Borne A., Decary F. Nomenclature of platelet specific antigens// Transfusion 1990;30:477.
52. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding// BMJ 1995; 310:827-830.
53. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis// N Engl J Med 1996; 334:1090-1094.
54. Wheeler G.L., Braden G.A., Bray P.F. et al. Reduced Inhibition by Abciximab in Platelets with the PIA2 Polymorphism// Am Heart J 2002;143:76-82.
55. Wrighton S.A., Schuetz E.G., Thummel K.E. et al. The human CYP3A subfamily: practical considerations// Drug Metab Rev 2000; 32:339-361.

#### Abstract

*The review is devoted to individual antiaggregant sensitivity issue. According to numerous studies' data, acetylsalicylic acid is ineffective in 5% of the patients. It might be explained by target molecule (COG-1) gene polymorphism. This phenomenon has important clinical implications, as aspirin-resistant patients have significantly higher risk of thrombotic complications. Another widely used antiaggregant, clopidogrel, is ineffective in more than 15% of the patients. Clopidogrel effectiveness depends on hepatic iso-enzyme CYP3A activity and ADP receptor gene variant. Many studies demonstrated that clopidogrel resistance worsens prognosis in coronary heart disease patients. Even new antiaggregants, IIb-IIIa receptor inhibitors, are ineffective in 20% of the cases, due to glycoprotein receptor gene polymorphism. Therefore, to identify optimal antiaggregant therapy regimen, individual approach is needed, including genetic and pharmacogenetic tests.*

**Keywords:** Pharmacogenetics, antiaggregants, coronary heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel, IIb-IIIa receptor inhibitors.

*Поступила 25/10-2006*