

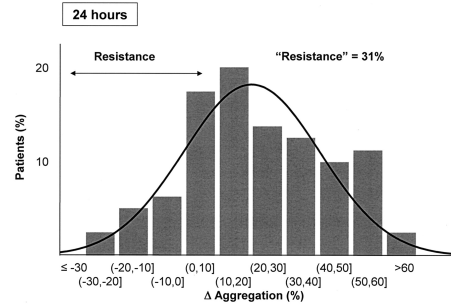
Personalizētā pieeja klopidoģrela hiporeaktivitātes pārvarēšanai

Gustavs Latkovskis^{1,2,3}, Inga Urtāne⁴, Agnese Knipše¹, Laura Pučeta², Arvid Gustafsson⁵, Pēteris Brūvers², Raitis Pečulis⁶, Jānis Kloviņš⁶, Andrejs Erglis^{1,2,3}.

VPP sēde
22.5.2012.

- 1 – Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca
- 2 – Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
- 3 – Latvijas Universitāte, Latvijas Kardioloģijas Zinātniskais institūts
- 4 – Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte
- 5 – Medical Faculty, Hälsouniversitetet (Part of Linköping University)
- 6 – Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Interindividuālā variabilitāte trombocītu atbildes reakcijai uz klopidoģrela terapiju



O'Donoghue M, Wiviott S D Circulation 2006;114:e600-e606

Klopidoģrela neefektivitātes sastopamība un izraisītie efekti

- Nepietiekama klopidoģrela efektivitāte pasaulē sastopama no 5 līdz 48% pacientu.
- Īsta rezistence ~2%.
- Augsta trombocītu reaktivitāte saistīta ar trombotisko notikumu attīstību, īpaši pēc PCI.
- Bīstamākā komplikācija koronāra stenta implantācijas gadījumā - stenta tromboze.

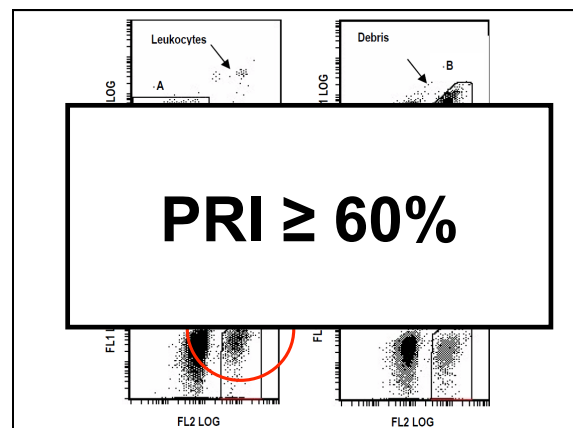
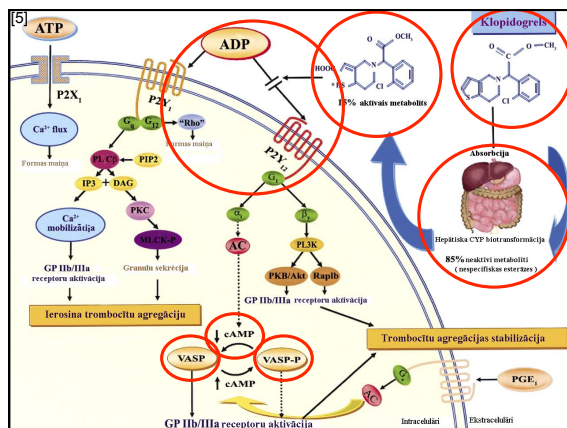
Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E: Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009, 104:227-233.

Trombocītu funkcijas analīzes metodes

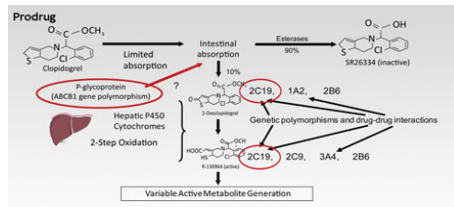
- LTA
 - PFA-100
 - VerifyNow
 - VASP
 - Plateletworks
 - IMPACT-R
 - INNOVACE PFA P2Y
- ➔
- LTA
MPA > 46% ar 5 μM ADP
 - VerifyNow
PRU > 235
 - **VASP-P**
PRI > 50 % (Terapijas mērķis <50 %)
 - MultiPlate
MEA > 468 ar ADP

Bonello L, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2010; in press.

Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis



Klopidogrela metabolismā iesaistītie enzīmi



CYP2C19 iesaistīts abos metabolisma ceļos (45% un 20% no konversijas).

Kauzi M, et al. Drug Metab Dispos. 2009; 37:2145 – 2152.
Garbel P, et al. J Inv Cardiol. 2009; 21:172 – 178.

FDA: boxed warning

- The CYP2C19*1 allele
 - Fully functional.
- The CYP2C19*2 and *3 alleles
 - No functional metabolism of clopidogrel.
 - These two alleles account for most of the reduced function alleles in patients of Caucasian (85%) and Asian (99%) descent classified as poor metabolizers.
 - Carrier of 2 alleles = poor metabolizer
- The CYP2C19*4, *5, *6, *7, and *8 and other alleles
 - May be associated with absent or reduced metabolism
 - Less frequent than the CYP2C19*2 and *3 alleles.

Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. March 12, 2010. Accessed June 13, 2011.

ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA "Boxed Warning": A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association

- **Homozygotes:** in approximately **2%** of the population
- **Heterozygotes:** in approximately **30%** of the population
 - The FDA boxed warning does not address patients with intermediate CYP2C19 function

“Predictive value of pharmacogenomic testing is very limited at this time.”

Holmes DR et al. Circulation 2010;122:537-557

Kā pārvarēt klopidogrela hiporeaktivitāti?

- Papildus piesātinošās devas + lielākas uzturošās devas?
- Mainīt uz citu medikamentu?
- Kā diagnosticēt?
 - Ar trombocītu funkcijas analizatoru?
 - Ar ģenētiskiem testiem?
 - Abu kombinācija?

Darba mērķis

- Analizēt atkārtotu klopidogrela piesātinošo devu nozīmi pacientiem pēc DES stenta implantācijas klopidogrela pazeminātas efektivitātes gadījumā.
- Noskaidrot ģenētisko faktoru ietekmi uz papildus piesātinošo un uzturošo devu efektivitāti.

Darba uzdevumi

- Izvērtēt klopidogrela rezistences izplatību šo pacientu grupā.
- Noskaidrot, vai klopidogrela devas korekcija ar mērķi sasniegt PRI <60% ilgtermiņā nodrošina pietiekamu trombocītu inhibīciju un zemu stenta trombožu risku.
- Analizēt klopidogrela pazeminātas efektivitātes iemeslus un to ietekmi uz atkārtotu devu un dažādu uzturošo devu efektivitāti.

Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

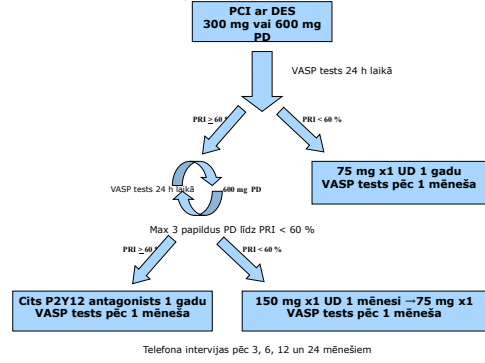
Iekļaušanas kritēriji:

- DES stenta implantācija stacionēšanas laikā.

Izslēgšanas kritēriji:

- Pacients nevēlas piedalīties vai sagaidāma slihta līdzestība.
- Hroniska sirds mazspēja IV FK pēc NYHA.
- Aktīva asiņošana vai hemorāģiska diatēze. Zināma trombocitopātija. Trombocītu skaits zem 100 000.
- Perorālo antikoagulantu terapija.
- Zināma smaga aknu patoloģija (ciroze, hronisks hepatīts) vai Kopējais bilirubīns virs 2 mg/dl.
- Jebkurš hemorāģisks vai neprecizētas ģenēzes insults.
- Malignitāte un citas nopietnas patoloģijas ar sagaidāmo dzīvildzi zem 1 gada.
- Zināma alerģija pret pētījumā izmantojamiem medikamentiem.
- Grūtniecība

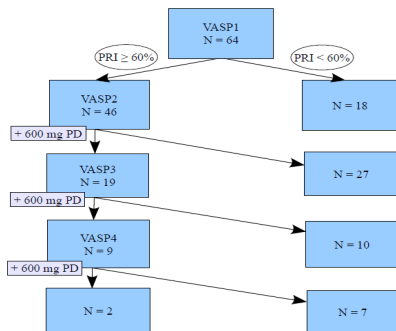
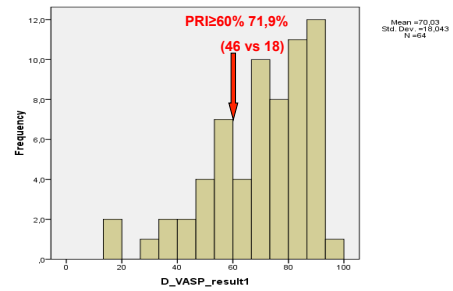
Pētījuma dizains



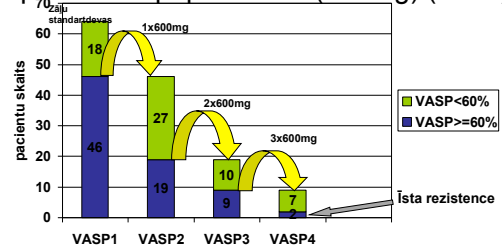
Pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pacientu skaits n=64	
Dzimums – n(%) sievietes	31 (48,4)
Vecums (vid., SD)	62 ± 9
Ķermeņa masas indekss (vid., SD)	29 ± 4
Smēķētāji – n(%)	6 (9,5)
Cukura diabēts – n(%)	17 (26,6)
Arteriāla hipertensija – n(%)	54 (85,7)

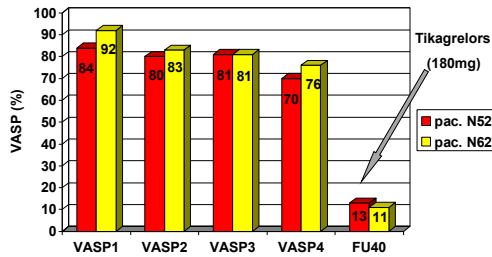
VASP variabilitāte pēc 1. devas



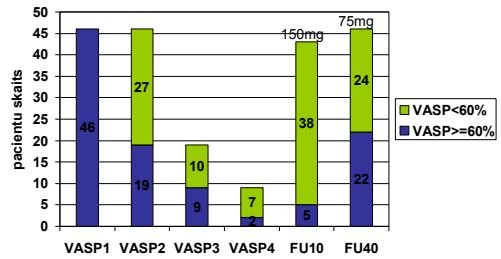
VASP rezultāti pacientiem, kam pielietotas papildus PD (600mg) (n=64)



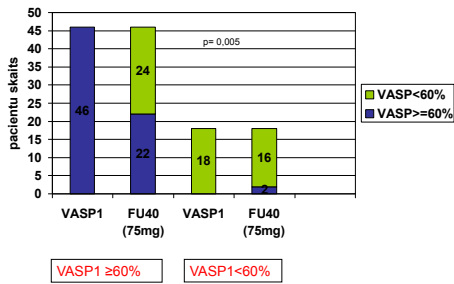
Pacienti ar klopidogrela rezistenci (n=2)



VASP rezultāti pacientiem ar pirmo VASP ≥ 60% un pilnu novērojumu (n=64)



VASP rezultāti pacientiem ar pirmo VASP ≥ 60% un VASP < 60% un pilnu novērojumu (n=46 vs 18)



Ģenētiskās variācijas pacientu kopā

Polimorfisms	Alēle	Alēles prevalence (n)	Genotips	Sagaidāmā genotipa prevalence (n)	p-vērtība
CYP2C19					
*2	G A	0,875 (112) 0,125 (16)	GG AG AA	49 14 1	0,521
*3	G	1,000 (64)	GG	NA	NA
*5	C	1,000 (64)	CC	NA	NA
*17	C T	0,625 (80) 0,375 (48)	CC CT TT	25 30 9	0,867

Salīdzina novēroto un pēc Hārdija – Veinberga līdzsvara sagaidāmo genotipu sastopamību.

NA – nav piemērojams

Ģenētiskās variācijas pacientu kopā

Polimorfisms	Alēle	Alēles prevalence (n)	Genotips	Sagaidāmā genotipa prevalence (n)	p-vērtība
CYP2C9					
*2	C T	0,961 (123) 0,039 (5)	CC CT TT	59 5 0	1,000
*3	A C	0,814 (117) 0,086 (11)	AA CA CC	53 10 1	0,577

Salīdzina novēroto un pēc Hārdija – Veinberga līdzsvara sagaidāmo genotipu sastopamību.

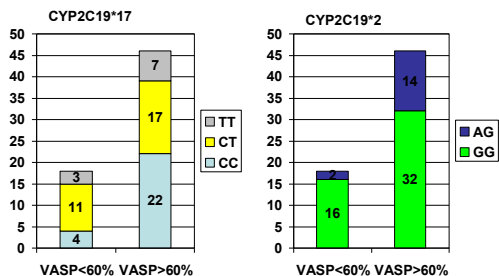
NA – nav piemērojams

Vidējās VASP1 vērtības polimorfismu genotipu grupās (n=64)

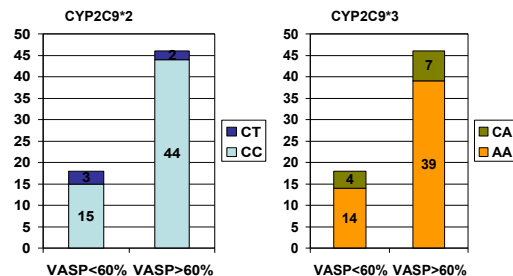
Polimorfisms	Genotips (n)	Vid. VASP1 PRI % (SD)	p-vērtība
CYP2C19*2	GG (48) AG (16)	67,1 (18,7) 76,9 (12,7)	0,022
CYP2C19*17	CC (26) CT (28) TT (10)	74,5 (13,9) 66,0 (19,7) 69,5 (21,8)	0,225
CYP2C19*17	CC (26) CC/TT (38)	74,5 (13,9) 67,0 (20,0)	0,078
CYP2C9*2	CC (59) CT (5)	70,8 (17,7) 61,0 (21,7)	0,247
CYP2C9*3	AA (53) CA (11)	70,6 (17,4) 67,4 (21,7)	0,594

VASP1 – pirmā VASP analīze, PRI – trombotu reaktivitātes indekss.

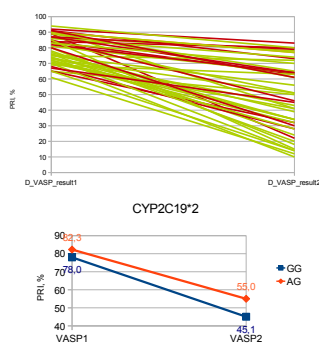
Pirmās klopidogrela piesātinošās devas atšķirības atkarībā no genotipa



Pirmās klopidogrela piesātinošās devas atšķirības atkarībā no genotipa

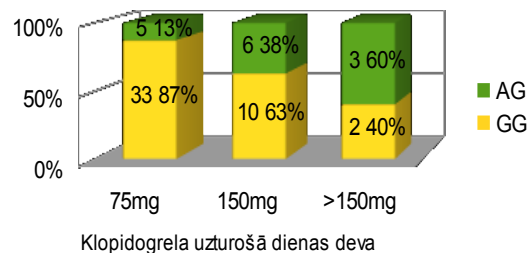


CYP 2C19*2 un papildus devu efektivitāte



Optimālā uzturošā deva un

CYP2C19*2



Rezistentie pacienti

Pacients Nr.1

Sieviete, 69 g.v. Stacionāta plāna kārtā ar diagnozi stabila stenokardija, saņēmusi klopidogrelu 300mg PD, KMI 40,0 kg/m², nesmēķē. Arteriāla hipertensija 40 gadus, HSM II FK (NYHA), Miokarda infarktu, cukura diabētu, insultu, hronisku nieru slimību anamnēzē noliez, PCI un koronāro artēriju šuntēšana iepriekš nav veikta.

Lietotie medikamenti: aspirīns, statīni, beta-blokatori, ACEI/A2RB, KKB; klopidogrelu iepriekš nav lietojusi.

Stacionārā kopējais holesterīns 7,2 mmol/l, ABL 1,17 mmol/l, ZBL 4,8 mmol/l, TG 2,6 mmol/l.

Genotips CYP2C19*2 - AG, CYP2C19*17 - CT, CYP2C9*2 - CC, CYP2C9*3 - AA.

VASP rezultāti: PRI = 84%, 80%, 81%, 70%; uzsākts tikagrelors (FU40 VASP PRI = 13%).

Pacients Nr.2

Sieviete, 48 g.v. Stacionāta plāna kārtā ar diagnozi stabila stenokardija, saņēmusi klopidogrelu 300mg PD, KMI 33,0 kg/m², bijusi smēķētāja (35 pac.g.), pārtraukusi mazāk kā pirms gada. Primāra arteriāla hipertensija 2.pakāpe 10 gadus, HSM I FK (NYHA), nēmsuīnējams cukura diabēts 10 gadus, Miokarda infarktu, insultu, hronisku nieru slimību anamnēzē noliez, PCI un koronāro artēriju šuntēšana iepriekš nav veikta.

Lietotie medikamenti: aspirīns, statīni, beta-blokatori, ACEI/A2RB; klopidogrelu iepriekš nav lietojusi.

Stacionārā kopējais holesterīns 3,7 mmol/l, ABL 1,01 mmol/l, ZBL 2,0 mmol/l, TG 1,4 mmol/l, glikoze 7,5 mmol/l.

Genotips CYP2C19*2 - AG, CYP2C19*17 - CC, CYP2C9*2 - CC, CYP2C9*3 - AA.

VASP rezultāti: PRI = 92%, 83%, 81%, 76%; uzsākts tikagrelors (FU40 VASP PRI = 11%).

Secinājumi

- Vairumam** pacientu pēc DES stenta implantācijas novēro neapmierinošu klopidogrela darbību pēc pirmās PD saņemšanas.
- Lielākai daļai pacientu **neapmierinošas efektivitātes grupā bija iespējams sasniegt adekvātu trombocītu inhibīciju** ar atkārtotām klopidogrela PD. Šajā grupā **150mg UD bija ievērojami efektīvāka** kā 75mg UD, kas apmēram pusē gadījumu nenodrošināja efektīvu antiagregāciju.
- CYP2C19*2** riska alēle ir asociēta ar augstāku PRI pēc standart devām. **Papildus devu efektivitāti tā neietekmē**, bet ir nepieciešamas **vairāk** papildus devas. Tomēr ilgtermiņā **biežāk nepieciešamas uzturošās devas ≥150 mg.**

Nākotnes plāni

Pabeigt pacientu grupas izveidošanu.

Analizēt arī citus polimorfismus:

- absorbciju ietekmējošie (**ABCB1**);
- P2RY12 receptoru polimorfismi.

- Rezistentu pacientu padziļināta izpēte (jaunu mutāciju meklējumi, receptoru gēnu sekvenēšana)

Darba grupa

- Asoc.prof. Gustavs Latkovskis
- Dr. Agnese Knipše
- RSU FF doktorante Inga Urtāne
- LU MF studente Laura Pučeta
- MF students Arvid Gustafsson
- Dr. Pēteris Brūvers
- Asoc. prof. Andrejs Ērglis

Atbalsts no VPP un LZP granta.

Ziņojumi konferencēs

- Latkovskis G., Knipše A., Urtāne I., Pučeta L., Brūvers P., Ērglis A. **Efficacy of additional loading doses in patients with high on treatment platelet reactivity.** International Conference in Pharmacology, Riga, Latvia, 20 – 21 April, 2012.
- Latkovskis G., Urtāne I., Knipše A., Pučeta L., Gustafsson A., Brūvers P., Ērglis A. **Papildus piesātinošo devu efektivitātes analīze pacientiem ar pazeminātu atbildes reakciju uz klopidogrela terapiju.** Latvijas Universitātes 70. Zinātniskā konference (Medicīnas sekcija), 2012. gada 2. februāris.

Ziņojumi konferencēs

- Latkovskis G., Knipše A., Urtāne I., Brūvers P., Gustafsson A., Ērglis A. **Klopidogrela efektivitātes novērtējums ar VASP metodi pacientiem pēc stenta implantācijas – pirmā pieredze Latvijā.** Latvijas Universitātes 69. Zinātniskās konferences Medicīnas sekcija, 2011. gada 3. februāris.
- Latkovskis G., Knipše A., Urtāne I., Brūvers P., Gustafsson A., Ērglis A. **Samazinātas klopidogrela efektivitātes riska faktori un novērtējums ar VASP metodi pacientiem pēc stenta implantācijas.** Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2011. gada 14. – 15. aprīlis.

Ziņojumi konferencēs

- Latkovskis G., Knipše A., Urtāne I., Brūvers P., Pučeta L., Gustafsson A., Ērglis A. **High on-treatment platelet reactivity and effect of additional loading doses of clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug eluting stent.** XXIII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, Riga, Latvia, 16 – 18 June, 2011.

Zinātniskās publikācijas

- Latkovskis G., Knipše A., Urtāne I., Brūvers P., Pučeta L., Gustafsson A., Ērglis A. **High On-Treatment Platelet Reactivity and Effect of Additional Loading Doses of Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug Eluting Stent.** *Medicina* (Suppl.), 2011; 47(1): p.15. [Abstract].
- Urtāne I., Knipše A., Latkovskis G., Ērglis A. Trombocītu funkciju izvērtēšanas testu piemērotība antiagregantu terapijas efektivitātes novērtēšanai. Latvijas Universitātes raksti (Medicīna), 2011; 773. sēj.: 195. – 204.lpp.