

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ФАРМАКОГЕНЕТИКА

ПРОФ. Д-Р И. ПАСКАЛЕВА

Национална кардиологична болница

14-ти национален конгрес по кардиология
2 - 5 октомври 2014, Варна, Зл.пясъци

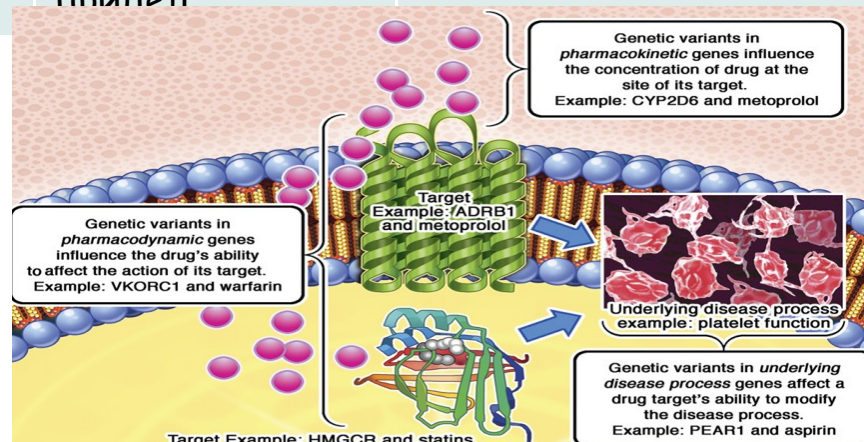
ФАРМАКОГЕНЕТИКА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ТЕРАПИЯ

● ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ ИМАТ ЗА ЦЕЛ ДА УСТАНОВЯТ КАК ГЕНЕТИЧНОТО РАЗНООБРАЗИЕ ПОВЛИЯВА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ОТГОВОР И ТОКСИЧНОСТТА

● УСТАНОВЕНИ СА СПЕЦИФИЧНИ ЛОКУСИ, МОДУЛИРАЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР НА ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ ЛЕКАРСТВА В КАРДИОЛОГИЯТА: КЛОПИДОГРЕЛ / *CYP2C19*, ВАРФАРИН / *VKORC1+CYP2C9*, СТАТИНИ / *SLCO1B1*

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ И ЛЕКАРСТВЕН ОТГОВОР

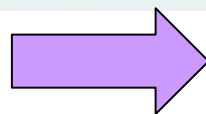
Категория на ФГ варианти	Ефект	Генни прицели	Лекарства
Фармакокинетични	Вариации в концентрацията на медикамента	Ензими, метаболizираци медикамента	Варфарин: CYP2C19 Клопидогрел: CYP2C19 Симвастатин SLCO1B1 Метопролол CYP2D6
Фармакодинамични	Вариации в способността на медикамента да повлияе прицела	Трансмембранни рецептори Вътреклетъчни ензими	Клопидогрел: P2RY12 Симвастатин: HMGCR Метропролол: ADRB1
Подлежащи механизми на заболяването	Различия в заболяванията на съответно лечение	Независими, от лекарствения принцип	Хидрохлортиазид: ADD1 Симвастатин: APOE



МОНИТОРИРАНЕ ЕФЕКТИВНОСТТА НА АНТИТРОМБОЦИТНАТА ТЕРАПИЯ



Фенотипен отговор - оценка на тромбоцитния отговор чрез функционални тестове



Предсказване на риск за сърдечно-съдови събития ?



Генотипизиране - CYP2C19, ABCB1, PON1

МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ТРОМБОЦИТНОТО ИНХИБИРАНЕ

Трябва да позволи титруването на терапията, което да повиши ефикасността, при поддържане на безопасност !

Апарат	Тест	Предимства	Недостатъци
	<i>LTA - светлинна трансмисия агрегометрия</i>	"златен стандарт" POPULAR - 1 г.	Изисква време, квалифициран персонал, ниска възпроизв
	Флуоцитометрично измерване на VASP-PRI	P2Y ₁₂ специфичен бърз, пълна кръв	Изисква флуоцитометър скъп
	PFA-100 COL-ADP, COL-EPI, P2Y, "shear stress"	Глобален функционален тест и при дефекти на vWF	Слаба възпр. и сравнимост с LTA, Verifynow, Multiplate
	Verifynow Aspirin, P2Y12, TRAP	P2Y ₁₂ специфичен бърз, касетъчен, пълна кръв, точен	Висока цена на касетите
	Multiplate ASPI, ADP-test, COL, TRAPtest, RISTOtest	P2Y ₁₂ специфичен бърз, пълна кръв	Зависим от брой тромбоцити

КОНСЕНСУС ЗА ДЕФИНИЦИЯТА НА ВИСОКА ТРОМБОЦИТНА РЕАКТИВНОСТ КЪМ ADP

Studies Linking High On-Treatment Platelet Reactivity to Ischemic Events Based on ROC Curve With a Specific Cutoff Value

Study (Ref. #)	Assay	Cutoff Value	End Point	AUC	Odds Ratio
Price et al. (68)	VerifyNow P2Y12 assay	>235 PRU	6-month post-PCI CVD + MI + ST	0.71	NA
Gurbel et al. (69)	LTA	>46% 5- μ mol/l ADP >59% 20- μ mol/l ADP	2-year post-PCI MACE	0.77 0.78	3.9 3.8
Blindt et al. (62)	VASP-PRI	>48% PRI	6-month ST	0.79	1.16
Frere et al. (64)	LTA VASP-PRI	>70% 10- μ mol/l ADP >53% PRI	1-month post-PCI MACE + stroke	0.74 0.73	NA
Bonello et al. (72)	VASP-PRI	>50% PRI	6-month post-PCI MACE	0.55	NA
Marcucci et al. (75)	VerifyNow P2Y12 assay	\geq 240	1-yr CV death and nonfatal MI	0.66	2.38 CV death 2.76 nonfatal MI
Sibbing et al. (80)	Multiplate analyzer-ADP	>468 AU/min 6.4- μ mol/l ADP	30-day ST	0.78	12.0
Cuisset et al. (81)	LTA	>67% 10- μ mol/l ADP	1-month ST	0.69	5.8
Breet et al. (82)	LTA VerifyNow P2Y12 assay Plateletworks	>42.9% 5- μ mol/l ADP >64.5% 20- μ mol/l ADP >236 PRU >80.5% 20- μ mol/l ADP	1-yr death, MI, ST, and stroke	0.63 0.62	2.09 2.05

Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate

Laurent Bonello, MD,* Udaya S. Tantry, PhD,§§ Rossella Marcucci, MD, PhD,|| Ruediger Blindt, MD,# Dominick J. Angiolillo, MD, PhD,||| Richard Becker, MD,¶¶ Deepak L. Bhatt, MD, MPH,## Marco Cattaneo, MD,¶ Jean Philippe Collet, MD, PhD,† Thomas Cuisset, MD,† Christian Gachet, MD, PhD,§ Gilles Montalescot, MD, PhD,‡ Lisa K. Jennings, PhD,*** Dean Kereiakes, MD,††† Dirk Sibbing, MD,*** Dietmar Trenk, PhD,†† Jochem W. Van Werkum, MD, PhD,‡‡ Franck Paganelli, MD,* Matthew J. Price, MD,‡‡‡ Ron Waksman, MD,§§§ Paul A. Gurbel, MD,§§§ for the Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity

J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 14;56(12):919-33.

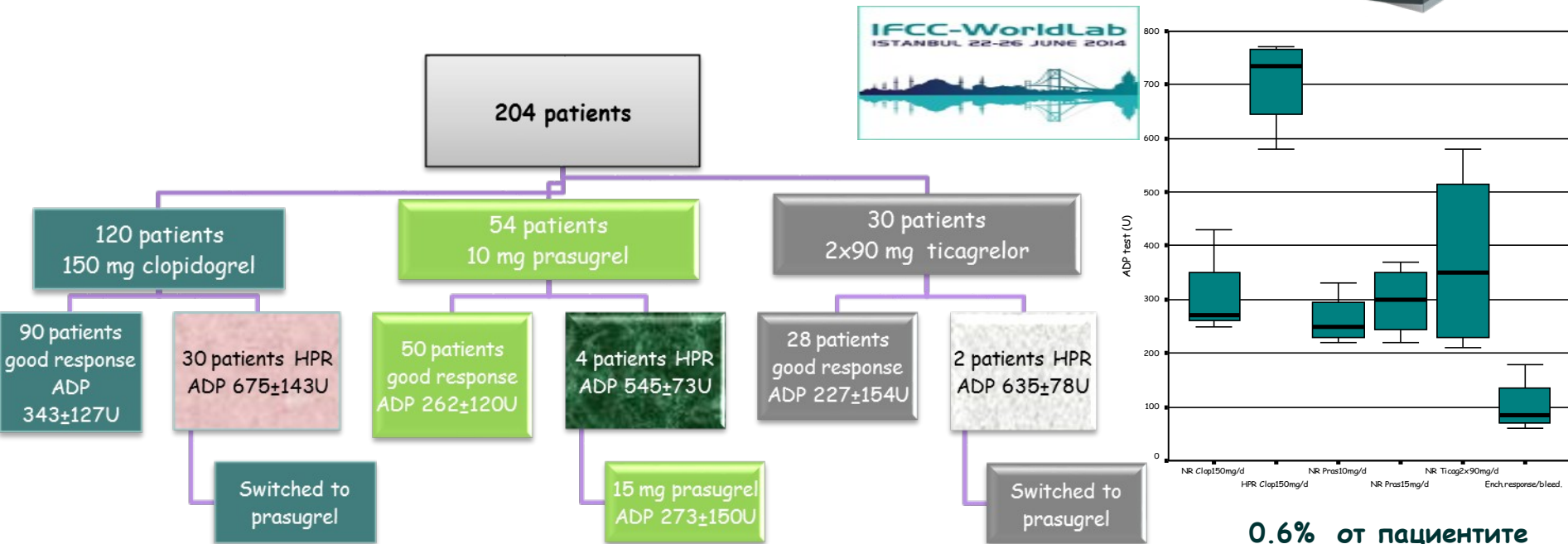
МЕТААНАЛИЗ НА ПРОУЧВАНИЯ, ОЦЕНЯВАЩИ ТРОМБОЦИТНАТА РЕАКТИВНОСТ И КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД

Проучване	Брой пациенти	Метод	Сърдечно-съдови събития
Snoep et al. Am Heart J 2007	3688 ACS - 28,4%	LTA; VASP	OR - 8,0 (3.36 - 19.5)
Sofi et al. Thr Haemost 2010	4564 ACS - 47.6%	LTA; VASP; VerifyNow	OR - 5.67 (2.97 - 10.84)
Aradi et al. Am Heart J 2010	9187 ACS - 43.1%	LTA; VASP VerifyNow; Multiplate	OR - 4.95 (3.34 - 7.34)
Brar et al. JACC 2011	3059 ACS - 35.3%	VerifyNow P2Y12	OR - 2.1 (1.62 - 2.73)
Yamaguchi et al. Platelets 2013	4817 ACS - 39.7%	VerifyNow P2Y12	OR - 3.05 (2.33 - 3.98)

ASSESSING THE HIGH ON-TREATMENT PLATELET REACTIVITY (HPR) AND RISK OF BLEEDING WITH MULTIPLE ELECTRODE AGGREGOMETRY (MEA) IN PATIENTS USING CLOPIDOGREL, PRASUGREL AND TICAGRELOR



- Dineva D., Psakaleva I., Baycheva V., Gocheva N., Georgiev B., Trendafilova



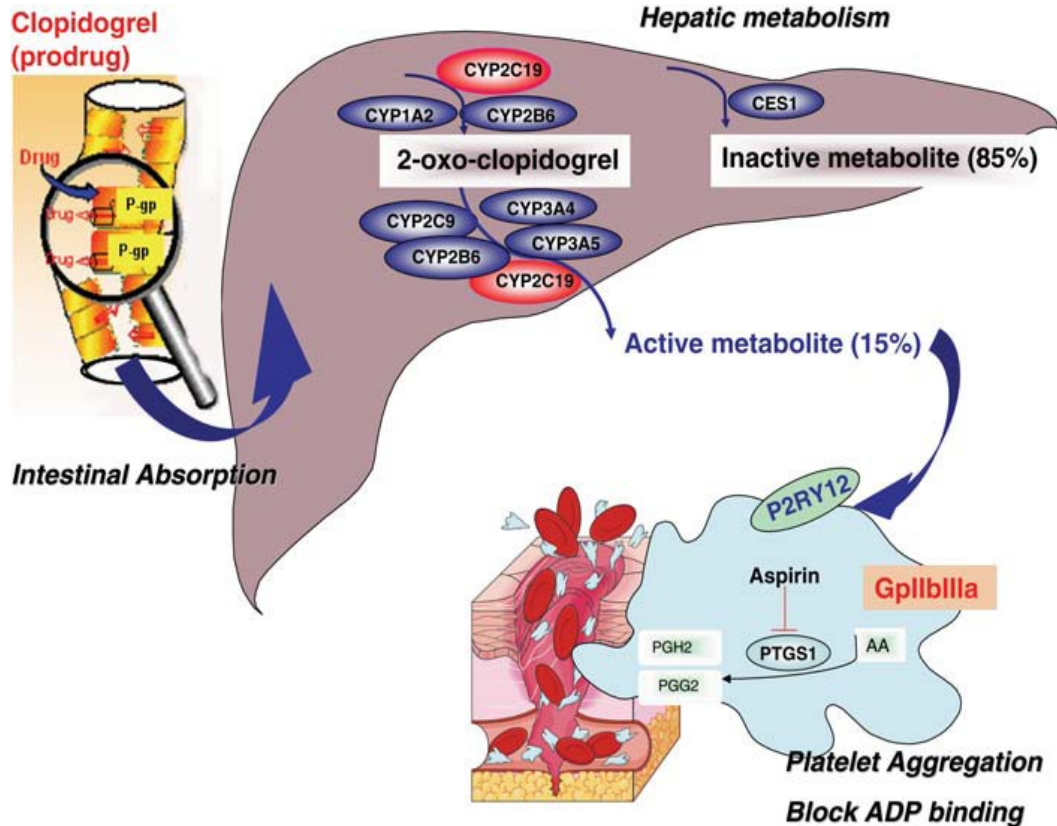
**0.6% от пациентите
ADP test (121±52 U)
с малки кръвоизливи**

**Недостатъчно ADP P2Y12 инхибиране намерихме при 25% от пациентите (ADP 675±143 U) след удвояване поддържащата доза клопидагрел (150mg).
7.5% от пациентите на празугрел изискваха увеличаване на дозата на 15 mg дневно за достигане на оптимално ADP-инхибиране (273±55 U).
Двама от пациентите на тикагрелор с diabetes mellitus нямаха адекватно тромбоцитно инхибиране и бяха превключени на празугрел.**

ГЕНОТИПИЗИРАНЕТО В
ПРЕДСКАЗВАНЕ НА
ТРОМБОЦИТНОТО
ИНХИБИРАНЕ И
КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД



ПОЛИМОРФНИ ВАРИАНТИ НА ГЕНИ, УЧАСТВАЩИ В АБСОРБЦИЯ И МЕТАБОЛИЗЪМ НА КЛОПИДОГРЕЛ



• Алелен вариант на гена *ABCB1* (3435T), кодиращ P-гликопротеин, който участва в транспорта на клопидогрел през тънките черва, води до понижени нива на активния метаболит и по-често НРР.

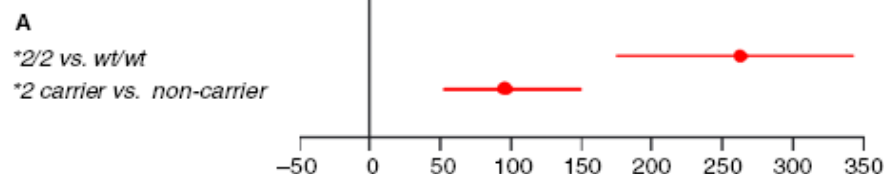
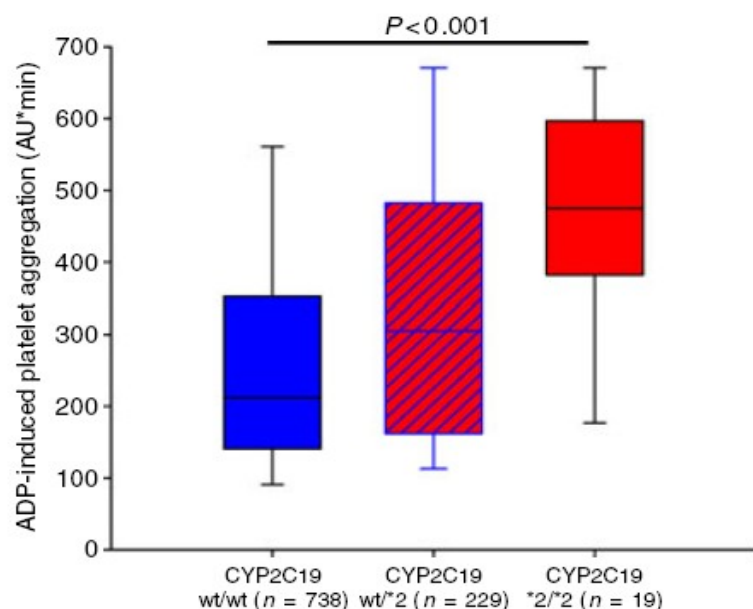
• Полиморфен вариант в гена за параоксоназа-1 *PON1* (Q192R) повлиява фармакокинетиката на клопидогрел, тромбоцитен отговор и повишава риска за тромбоза.

• Алелни варианти в гените *CYP2C19*, *CYP2B6*, *CYP3A4* и *CYP3A5*, водят до намалено образуване на активен метаболит.

ИНТРАИНДИВИДУАЛНИ ВАРИАЦИИ КЪМ КЛОТИДОГРЕЛ

- Носителството на дефектни "loss of-function" генетични варианти на *CYP2C19* (напр. *CYP2C19*2*), беше свързано с понижени плазмени концентрации (AUC и C_{max}) на активния метаболит, по-слабо тромбоцитно инхибиране, висока остатъчна ADP-индуцирана тромбоцитна агрегация и по-висок риск от големи ССС, включително ин-стент тромбози. (Mega et al. N Engl J Med. 2009, Simon et al. N En J Med. 2009)
- Носителството на вариант *CYP2C19*17* (4% до 18%) фенотипно се проявява с бързо метаболизиране - "бързи метаболизатори", висока степен на тромбоцитно инхибиране, увеличен риск от кървене (D. Sibbing et al. J Thromb Haemost 2010; 8: 1685-93).
- *CYP2C19* полиморфизмът е отговорен за ~ 12 % от вариациите

ВЛИЯНИЕ НА АЛЕЛЕН ВАРИАНТ CYP2C19*2 ВЪРХУ ADP-ИНДУЦИРАНАТА ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ



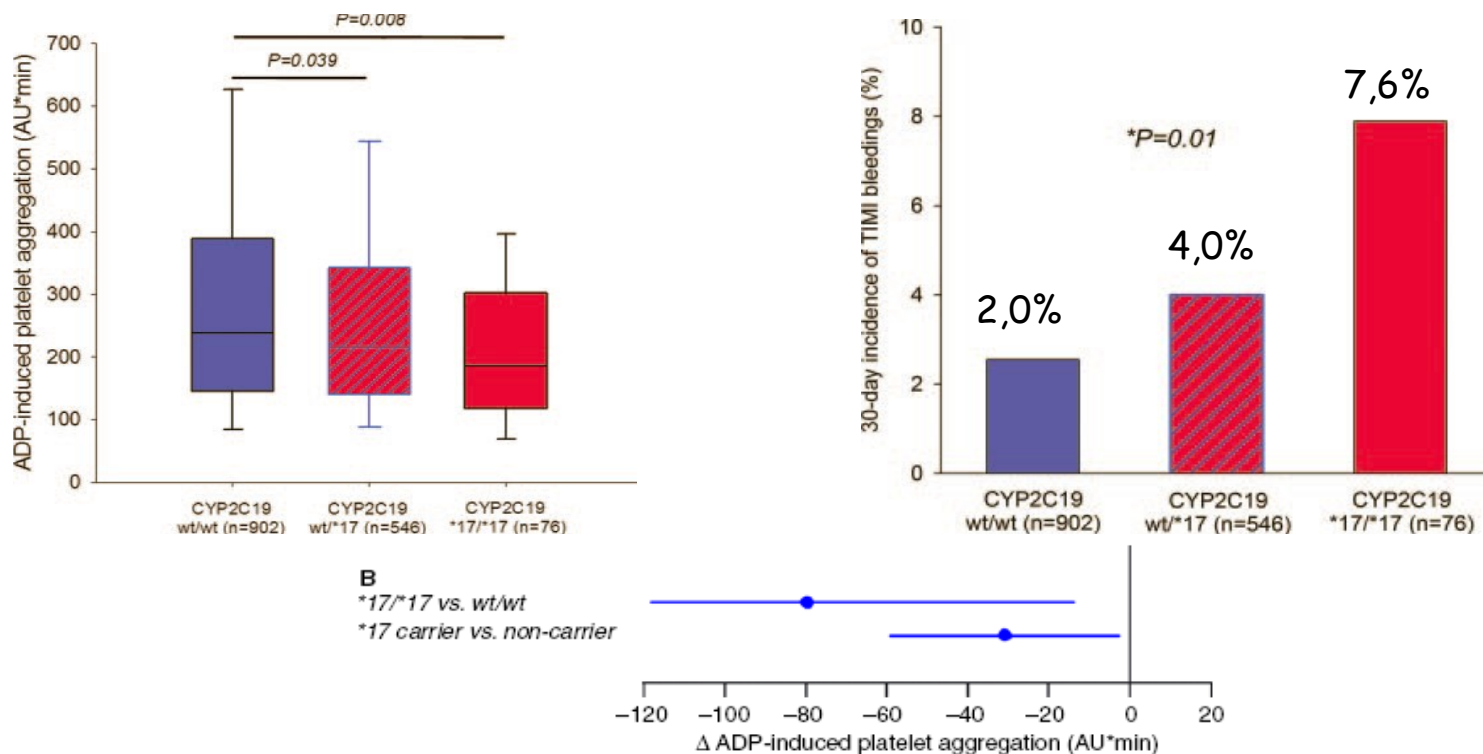
Фиг. Bootstrap анализ за CYP2C19*2 (*2)

Носителите на *2/*2 алела имат значимо по-висока AUC в сравнение с генотип *2/wt и wt/wt [475 vs. 305 vs 212 AU*min] $p < 0.001$

Слаби метаболитатори : 16% при wt/wt, 26% при *2/wt и 53% при *2/*2.

Носителството на един *2 алел (OR 2.0) или на *2/*2 (OR 4.8) спрямо wt/wt са независим предиктор за "слаб отговор".

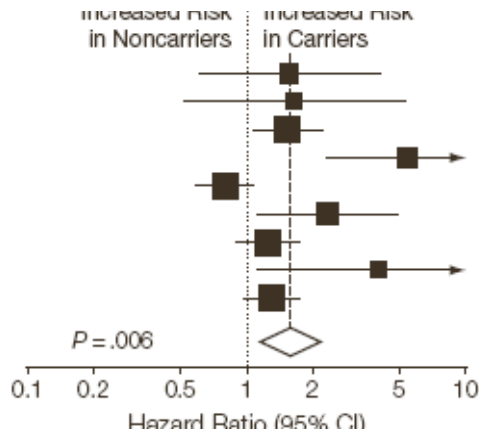
ВЛИЯНИЕ НА CYP2C19*17 ВЪРХУ ADP-ИНДУЦИРАНАТА ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ



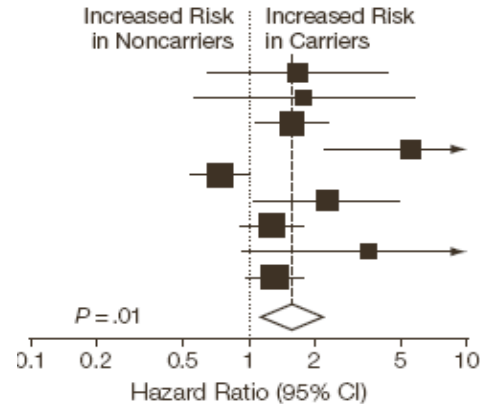
Носителите на *17/*17 алел, имат значимо по-ниска AUC от носителите на един *17 и неносители wt/wt [164 vs 212 vs. 243 AU*min].

Рискът за "увеличен отговор" беше значимо по-висок при наличие на поне един *17 алел (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6) и също за хомозиготи (OR 1.7, 95% CI 1.1-2.7) спрямо липсата на носителство. "БМ" 38% - wt/wt, 42% - *17/wt, 61% - *17/*17.

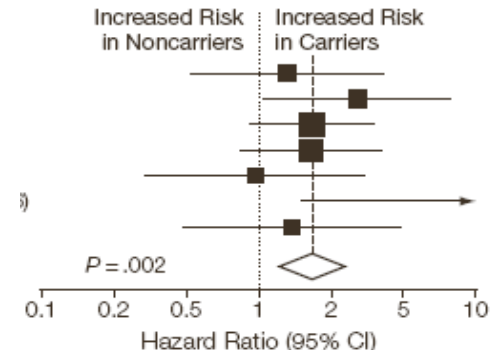
НОСИТЕЛСТВО НА CYP2C19*2 И ВРЪЗКА С КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД СЛЕД РСІ



HR 1.57 (1.13-2.16)



HR 1.55 (1.11-2.17)



HR 1.76 (1.24-2.50)

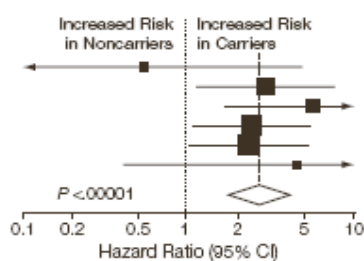
Обхванати са 9 проучвания с 9685 пациента (91.3% - РСІ и 54.5% - ОКС)

*Значимо увеличение на риска за крайните събития се установи при носителите на 1 алел (HR, 1.55; 95% CI, 1.11-2.17; P=.01) или 2 алела (HR, 1.76; 95% CI, 1.24-2.50; P=.002) CYP2C19*2 с намалена функция vs неносители.*

*При носителите на CYP2C29*2 рискът от СС смърт беше HR 1.84 (95% CI, 1.03-3.28; P=.041), за нефатален ИМ HR - 1.45 (95% CI, 1.09-1.92; P=.01) и за ИМИ бе HR 1.73 (95% CI, 0.68-4.38; P=.25).*

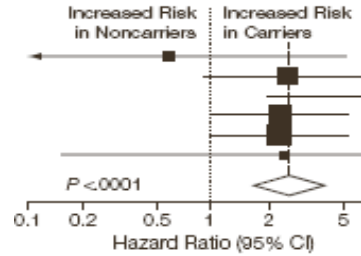
Общо: 26.3% имат 1 CYP2C19*2 алел; 2.2% имат 2 CYP2C19*2 алела., 71.5% не са носители.

CYP2C19*2 ГЕНОТИП И ТРОМБОЗИ НА СТЕНТА



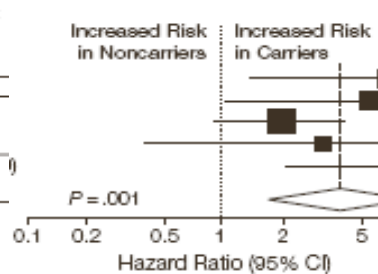
Носители на 1 или 2 CYP2C19*2 алела с намалена ф-ция vs неносители

HR2.81 (1.81-4.37)



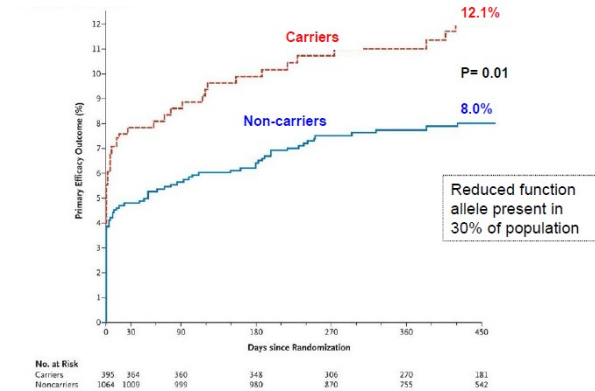
Носители на 1 CYP2C19*2 алел с намалена ф-ция vs неносители

HR 2.67 (1.69-4.22)



Носители на 2 CYP2C19*2 алел с намалена ф-ция vs неносители

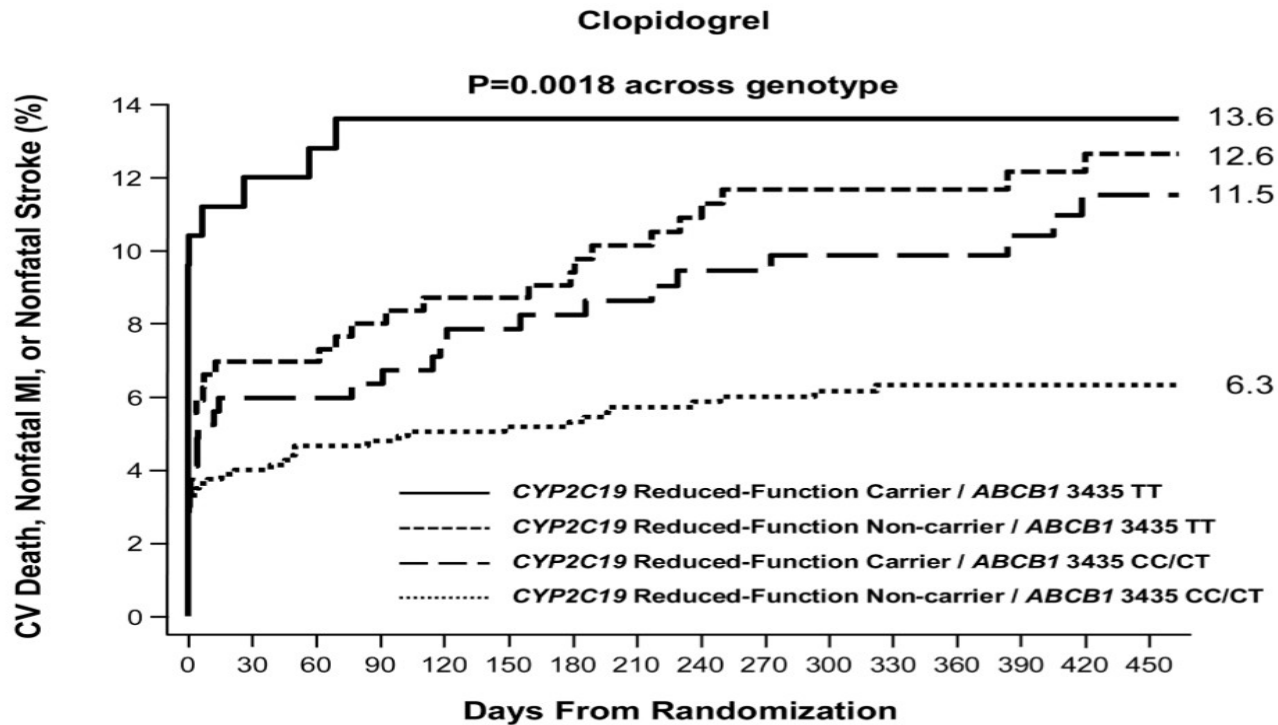
HR 3.97 (1.75-9.02)



Значимо повишаване на **риска за стент тромбози** се установява при носители на 1 (HR, 2.67; 95% CI, 1.69-4.22; P.0001) или 2 (HR, 3.97; 95% CI, 1.75- 9.02; P=.001) CYP2C19 алела с **намалена функция**.

Рискът за СТ в първите 30-дни при носители на 1 или 2 CYP2C19*2 алели с намалена ф-ция vs неносители е HR 2.94 (95% CI, 1.75-4.94) и HR - 2.80 (95% CI, 0.83-9.39) от 31-вия ден до края на проследяването.

ABCB1 C3435T, CYP2C19, И СЪРДЕЧНО -СЪДОВИ СЪБИТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА КЛОПИДОГРЕЛ



Number at Risk:

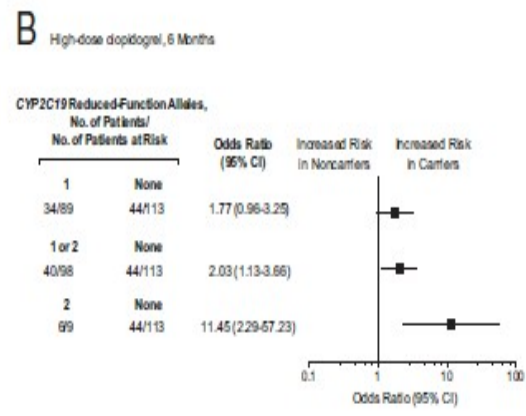
CYP2C19 RF Non-carrier / ABCB1 3435 CC/CT	773	740	733	721	649	562	400
CYP2C19 RF Non-carrier / ABCB1 3435 TT	288	266	263	256	220	193	142
CYP2C19 RF Carrier / ABCB1 3435 CC/CT	268	252	250	241	214	185	123
CYP2C19 RF Carrier / ABCB1 3435 TT	125	110	108	105	90	83	58

ABCB1 C3435TT и CYP2C19 генотипове са **значими, независими предиктори за CC събития**. 47% (681/1454) от популацията, носител на CYP2C19 алел с намалена функция, хомозиготи за ABCB1 C3435TT, или на двете имат **увеличен CC риск HR 1.97, 95% CI 1.38- 2.82, P=0.0002**.

GIFT: ИЗВОДИ

M. J. Price, S. S. Murray, D. J. Angiolillo, E. J. Topol et al. J Am Coll Cardiol 2012;59:1928-37
GIFT Genotype Information and Functional Testing

- **CYP2C19 *2** генотипът има предиктивна стойност за **висока остатъчна тромбоцитна реактивност** в ранния и късен период.
- Пациенти, които са определени като "**бавни метаболитатори**", е желателно използването на **алтернативни P2Y12 антагонисти**, които не се влияят от CYP2C19 и биха довели до желан ФД ефект.
- При пациенти с установена **висока TP с функционални тестове**, CYP2C19 генотипизиране ще допринесе малко за идентифициране на тези, които ще имат адекватен отговор към 150-mg клопидогрел или по-висока доза.



Полиморфизми на ABCB1, вкл 3435 C→T и PON1, не повлияват биологичните вариации .

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ОСНОВАНИ ПРЕПОРЪКИ ПРИ ТЕРАПИЯ С КЛОПИДОГРЕЛ БАЗИРАНИ НА CYP 2C19 АЛЕЛНИ ВАРИАНТИ

Генотип	Фенотип	Терапевтични препоръки	Класификация на препоръките
Ултра бързи метаболизатори (UM): (*1/*17, *17/*17) и бързи метаболизатори (EM) (*1/*1)	Нормално (EM) или увеличено (UM) тромбоцитно подтискане; нормална или намалена тромбоцитна агрегация	Clopidogrel препоръчваната доза и назначение	силна
Междинни метаболизатори (IM): (*1/*2)	Намалено тромбоцитно инхибиране, повишена остатъчна Тр агрегация, повишен риск за СС	Prasugrel или Ticagrelor (ако няма контраиндикации)	умерена
Слаби метаболизатори (PM): (*2/*2)	Сигнификантно намаление на тромбоцитното инхибиране, повишена остъчна тромб. агрегация, повишен риск за СС	Prasugrel или Ticagrelor (ако няма контраиндикации)	силна

ТРИЦЕЛИ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ФАРМАКОГЕНОМИКА: ВИСОКО НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

Ген	Вариант	Хромз.	Поз.	Алелна честота в %			Медикамент	Лекарствен отговор, свързан с ал. вариант	Възможно клинично приложение
				Бяла раса	Африк. раса	Азиатска раса			
<i>CYP2C19</i>	*2 (rs4244285)	10	96531606	16%	14%	27%	клопидогрел	Намалено ниво на активен метаболит. Намалено тромбоцитно инхибиране	Носители на 1 или 2 алелни варианти; ОКС/РСІ имат увел. риск от усложнения (ИМ, ИМИ, стент тромбоза) и следва да получават алтернативни

АТТ (празугрел или тикагрелор

Vanderbilt University - програма за приложение на *CYP2C19* генотипизиране

Peter Weeke, Dan M. Roden. Pharmacogenomics and Cardiovascular Disease
Curr Cardiol Rep. 2013 July ; 15(7): 376.

МИШЕНИ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ФАРМАКОГЕНОМИКА, СЛАБО НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Class B

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

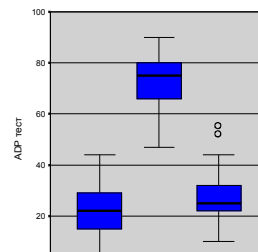
Ген	Вариант	Хромз.	Поз.	Алелна честота в %			Медикамент	Лекарствен отговор, свързан с ал. вариант	Възможно клинично приложение
				Бяла раса	Афр. раса	Азиат. раса			
<i>ABCB1</i>	C3435T (rs1045642)	7	89676581	57	11	46	клопидогрел	Намалена бионаличност на медикамента. Намалено инхибиране на PLT	Повишен риск от сърдечно-съдови събития
<i>CYP2C19</i>	*17 (rs12248560)	10	96511647	5	10	6	клопидогрел	Повишено ниво на активен метаболит. Повишено инхибиране на PLT	Повишен риск от кървене
<i>CYP2C19</i>	*3 (rs4986893)	10	96540410	<1		2-9	клопидогрел	Намалено ниво на активен метаболит. Намалено инхибиране на PLT	Повишен риск от инстенттромбози след PCI

УЧАСТИЕ НА CYP 2C19 ГЕНОТИПИ В НТТР В ЛЕЧЕНИЕ С КЛОПИДОГРЕЛ

Проучване	Генотип	% относителен риск към НТТР
Shuldiner et al., JAMA 2009	CYP 2C19*2	12.0%
Hochholzer et al., JACC 2010	CYP 2C19*2	5.2 %
Price et al., JACC 2012	CYP 2C19 LOF	5.2 %

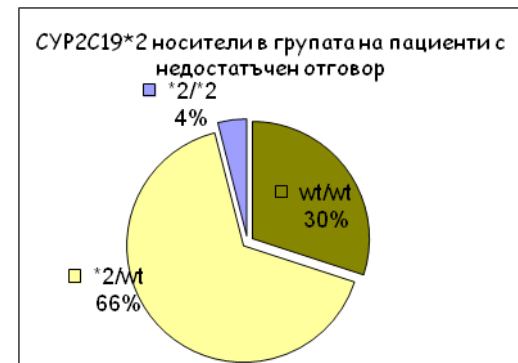
ЕФЕКТ НА CYP2C19*2/*17/* ВЪРХУ ВИСОКАТА ОСТАТЪЧНА ADP-АГРЕГАЦИЯ ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ТИЕНОПИРИДИНИ

AACC ANNUAL MEETING
& CLINICAL LAB EXPO 2013
JULY 28 - AUGUST 1 | HOUSTON



Paskaleva I., Dineva D., Baycheva V., Tzveova R., Kaneva R., Gocheva N.

CYP2C19*2	All Patients (n = 104)	Good Resp (n = 54)	HTPR (n = 50)
2*/2*	2 (1.92%)	0	2 (4%)
wt/2*	51 (49%)	18 (33%)	33 (66%)
wt/wt	51 (49%)	36 (67%)	15 (30%)



Добър отговор
CYP2C19*2 нос. -18/108 (16,7%)

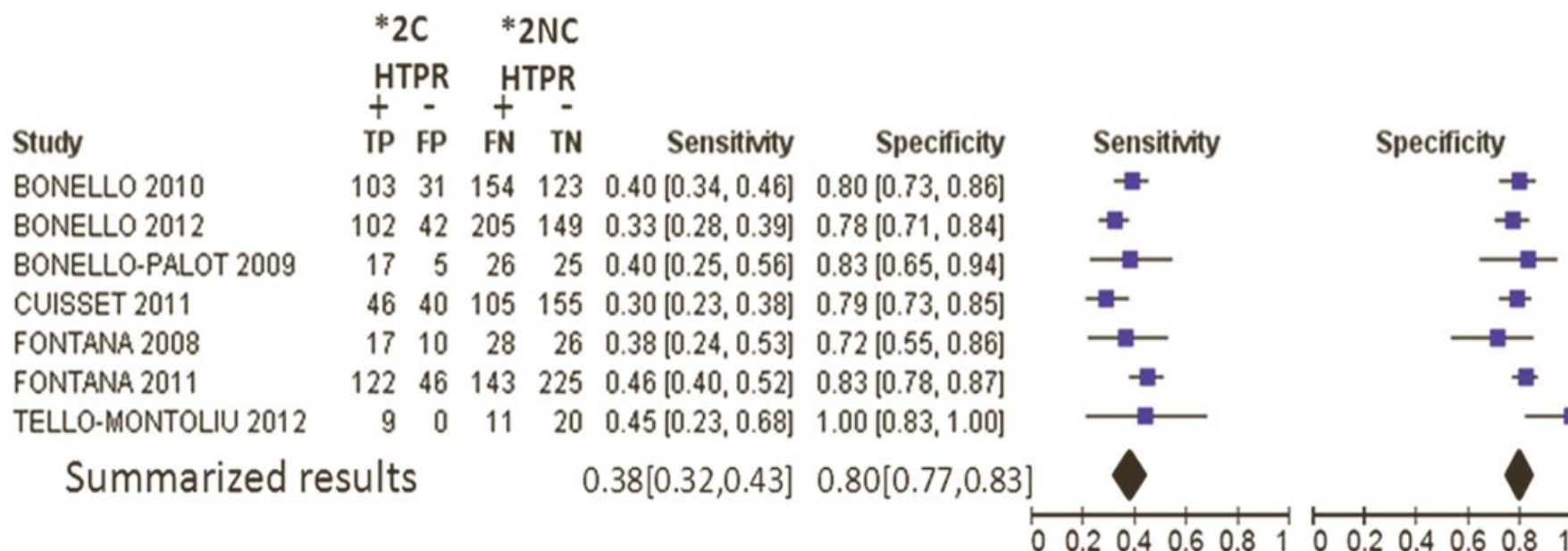
Висока остатъчна тромб агрегация
CYP2C19*2 нос. 37/100 (37%)

P < 0.05

70% (n=35) от пациентите в групата с висока остатъчна тромбоцитна агрегация (720±110 AU), са хетерозиготи за *2 (wt/*2) или хомозиготни носители на алел *2

Tailored Thienopyridine Therapy: No Urgency for CYP2C19 Genotyping

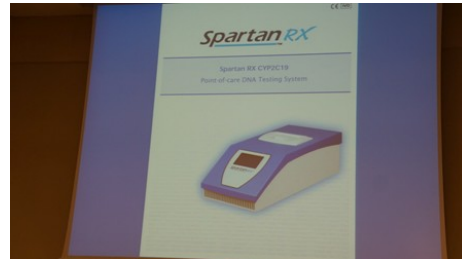
Pierre Fontana, MD, PhD; Marco Cattaneo, MD; Christophe Combescure, PhD; Jean-Luc Reny, MD, PhD



Чувствителността на генотипа на CYP2C19 * 2 за предсказване HTPR беше 37,6% (95% CI: 32,2 до 43,3%), което потвърждава неговата ограничена стойност в рутинната клинична практика.

АПАРАТИ И ТЕСТОВЕ ЗА "РОС" ГЕНОТИПИЗИРАНЕ

- **Spartan RX** генотипизиране за носителство на CYP2C19*2 *3 и *17 алел ~ 60 мин от букалната лигавица - проучване RAPID GENE



- **Verigene CYP2C19** (Nanosphere, Northbrook IL) идентифицира CYP2C19*2, *3 и *17 генотипи директно от пълна кръв за ~ 2.5 часа. Verigene ROC генотип е 100% съпоставима с TaqMan с-мата.



ПРИ КОИ ПАЦИЕНТИ ДА ИЗВЪРШВАМЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРАНО ГЕНОТИПИЗИРАНЕ?

TROPICAL ACS POPular ANTARCTIC

- Информацията, получена от *CYP2C19* генотипизиране може да бъде от полза при пациенти с висок риск за лоша прогноза, с вече реализирани исхемични събития (тромбоза на стент) или друг високо-рисков клиничен профил като диабет, бъбречна недостатъчност, или ангиографски високо рискови характеристики.

	HR 95%	CI	P value
Прекъсване на лечение с АТ	89.8	30-269	<0.001
Бъбречна недостатъчност	6.49	2.6-16.1	< 0.001
Бифуркационни лезии	6.42	1.74-7.89	< 0.001
Диабет	3.71	1.74-7.89	< 0.001

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА
ОРАЛНИТЕ VKA
АНТИКОАГУЛАНТИ

МИШЕНИ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ФАРМАКОГЕНОМИКА: ВИСОКО НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

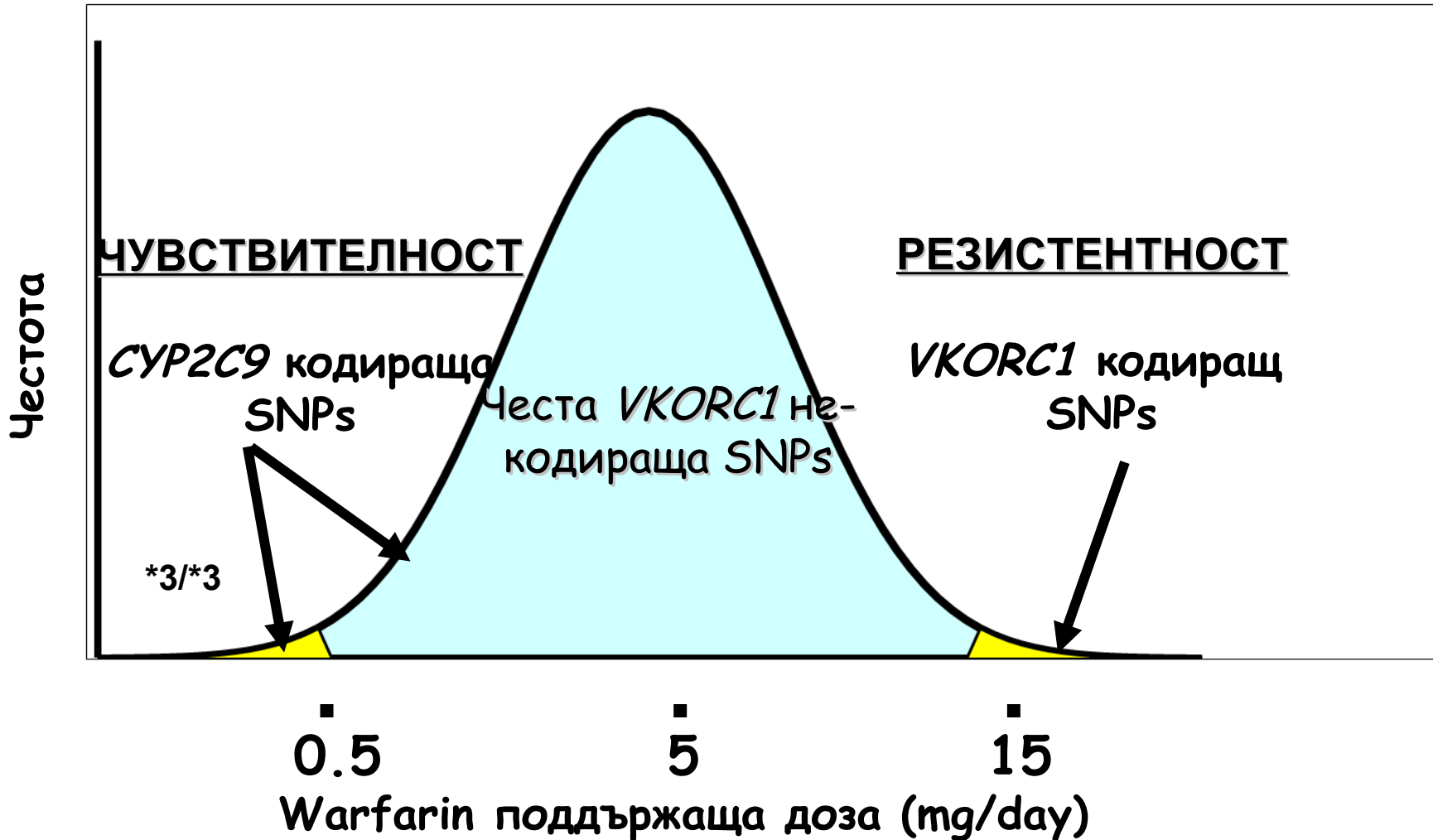
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

Ген	Вариант	Хромз.	Поз.	Алелна честота в %			Медикамент	Лекарствен отговор, свързан с алел. вариант	Възможно клинично приложение
				Бяла раса	Африк. раса	Азиатска раса			
<i>VKORC1</i>	-1639G>A (rs9923231)	16	31107689	60%	98%	2%	варфарин синтром	Вариабилност в дозовия отговор	Носители на А хаплотип изискват по-ниски дози VKA , удължено време за стабилизиране, по-големи TADR резултати
<i>CYP2C9</i>	*2 (rs1799853)	10	96702047	7- 10%	<1%	<1%	варфарин синтром	Намален клирънс на S-варфарин/AC	Ген-зависимо намаление на необходимата доза при 0, 1 или 2 ал. вар. Увелич. риск от кървене, забавена АК
<i>CYP2C9</i>	*3 (rs1057910)	10	96741053	6%	<1%	4%	варфарин синтром	Намален клирънс на S-варфарин/AC	Ген-зависимо намаление на необходимата доза при 0, 1 или 2 ал. вар.. Увелич. риск от кървене, забавена АК
Клас Б									стабилност.
<i>CYP4F2</i>	rs2108622			23%	6%	25%	ВКА, Синтром, Варфарин	Увеличена дозова необходимост	Увеличена дозова необходимост

ЛЕКАРСТВЕН МЕТАБОЛИЗЪМ И АК ОТГОВОР

<i>CYP 2C9</i>	<i>VKORC1</i>
<p>Генетичният полиморфизъм е отговорен за 15% от вариабилността в дозовия отговор</p>	<p>Генетичният полиморфизъм е отговорен за 25% от вариабилността в дозовия отговор</p>
<p>Разпространение: 20% от кавказката раса; 5% от афроамериканската; 2% от азиатската</p>	<p>Разпространение: 37% от кавказката раса; 14% от афроамериканската; 89% от азиатската</p>
<p>Пациентите с генетични вариации в <i>CYP2C9</i> изискват повече време за постигане на стабилен INR и са с повишен риск от кървене</p>	<p>Пациентите с определени <i>VKORC1</i> алелни варианти са свръхчувствителни с повишен риск от предозиране</p>
<p>Носителите на полиморфните алели изискват по-ниски дози ВКА за постигане и подържане</p>	<p>Могат да изискват по-ниски дози ВКА за постигане и подържане на терапевтичен</p>

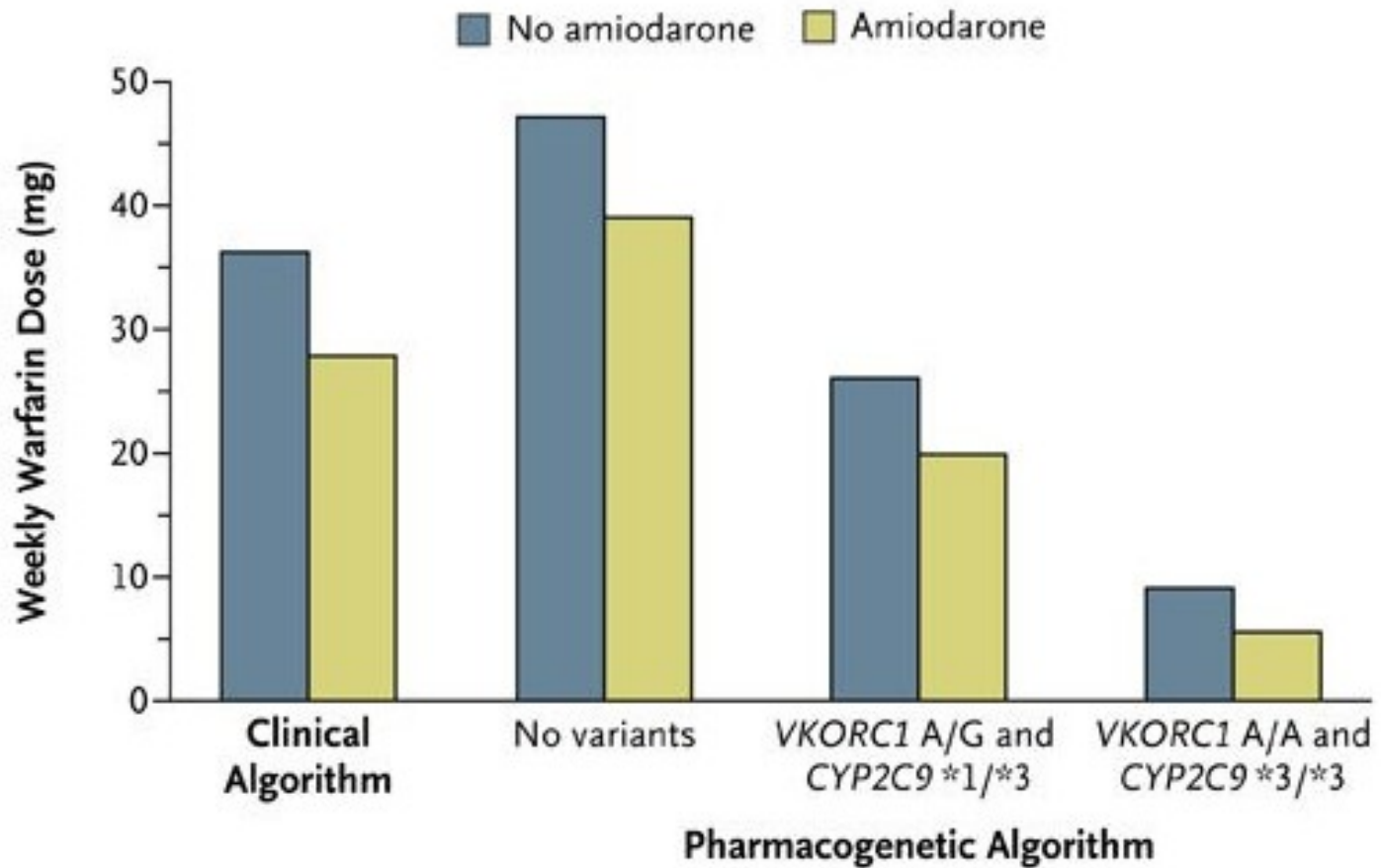
ИНДИВИДУАЛНИ ВАРИАЦИИ В НЕОБХОДИМАТА ДОЗА ОТ ВАРФАРИН



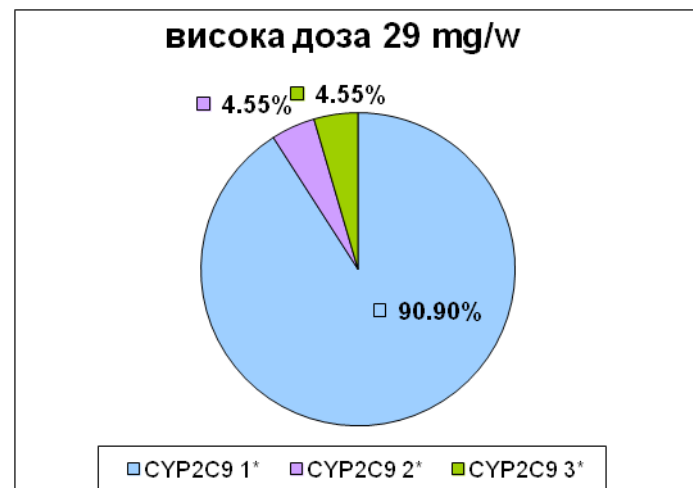
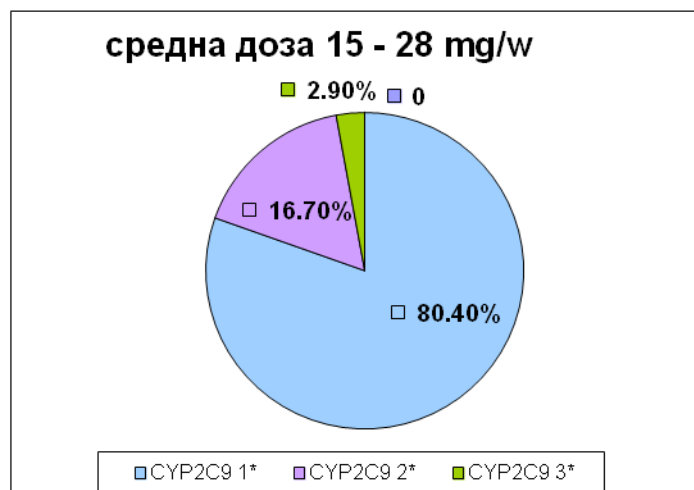
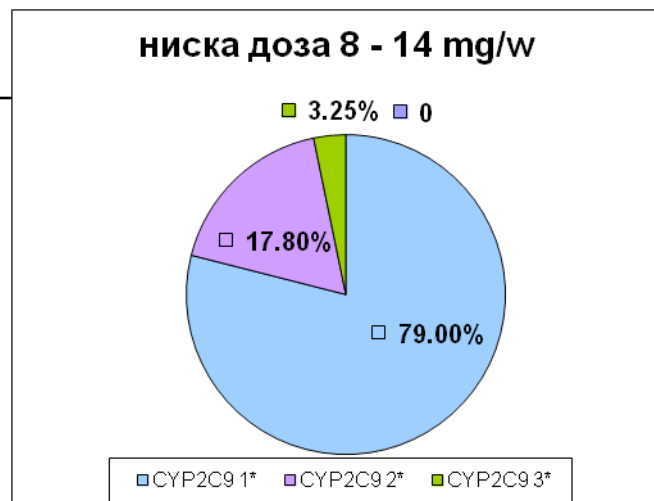
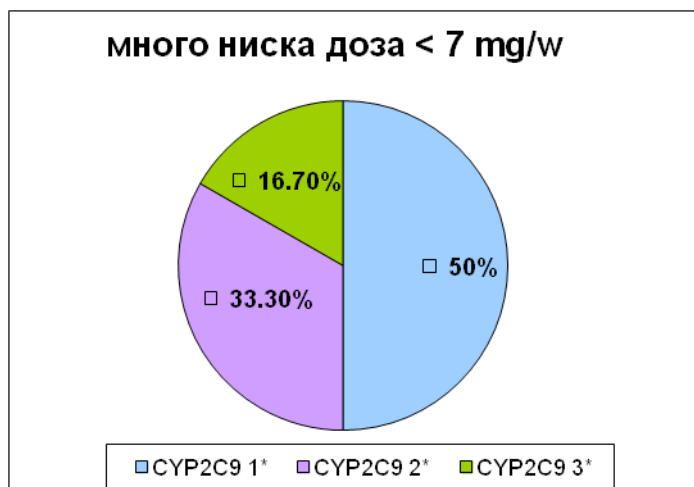
Adapted from Rettie and Tai, Molecular Interventions 2006

КАК ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ ПОВЛИЯВАТ ДОЗАТА

A



РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА СУР2С9 АЛЕЛИТЕ И НЕОБХОДИМАТА ДОЗА АЦЕНОКУМАРОЛ



Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, Eap CB, Ganey VS.

Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pathol Ther* 2007, 32: 641-649.

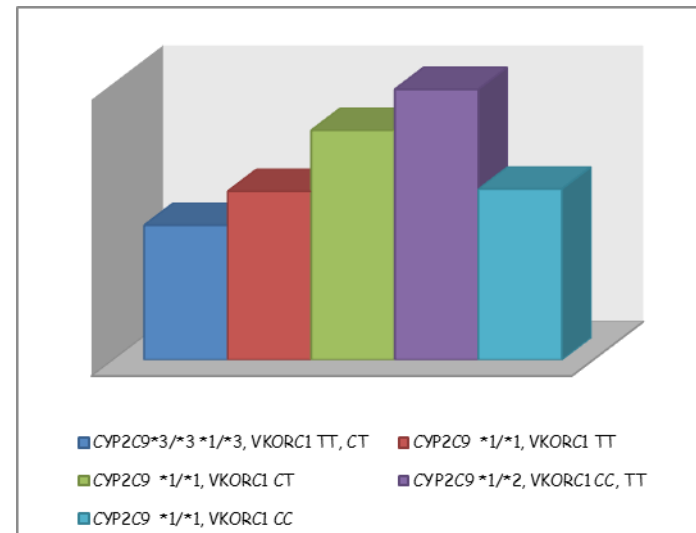
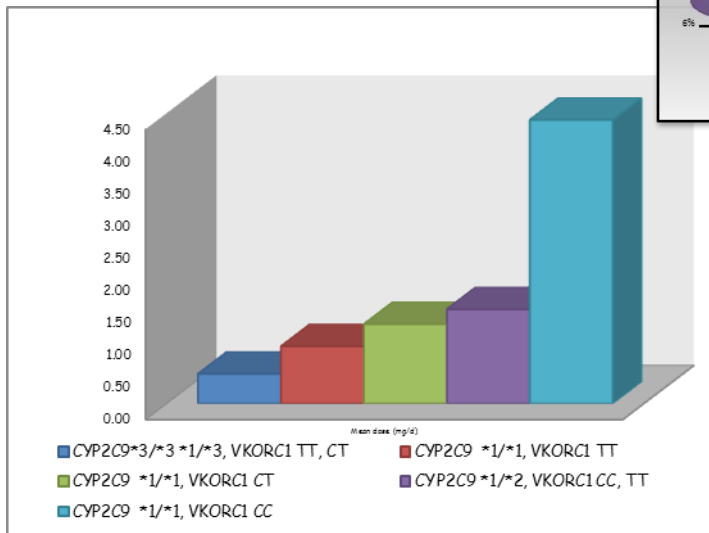
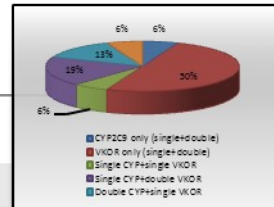
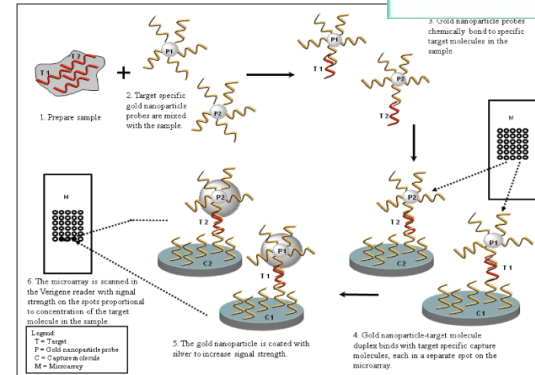


CYP2C9 AND VKORC1 GENOTYPES AND ANTICOAGULATION CONTROL IN PATIENTS WITH HIGH SENSITIVITY TO ACENOCOUMAROL

E. Doncheva, I. Paskaleva, V. Ganey



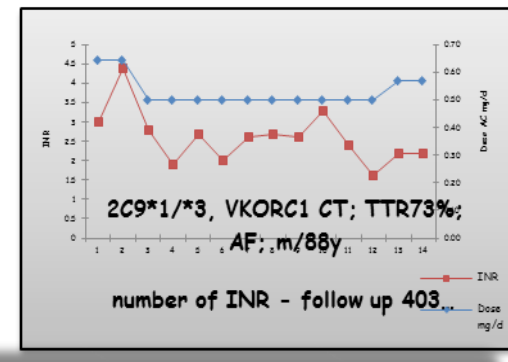
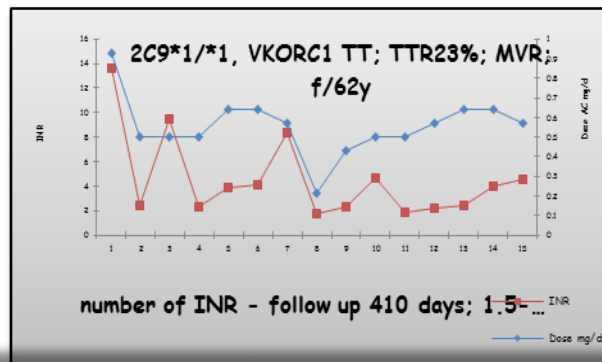
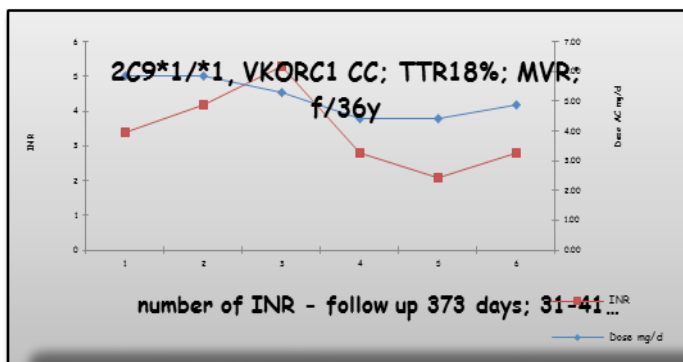
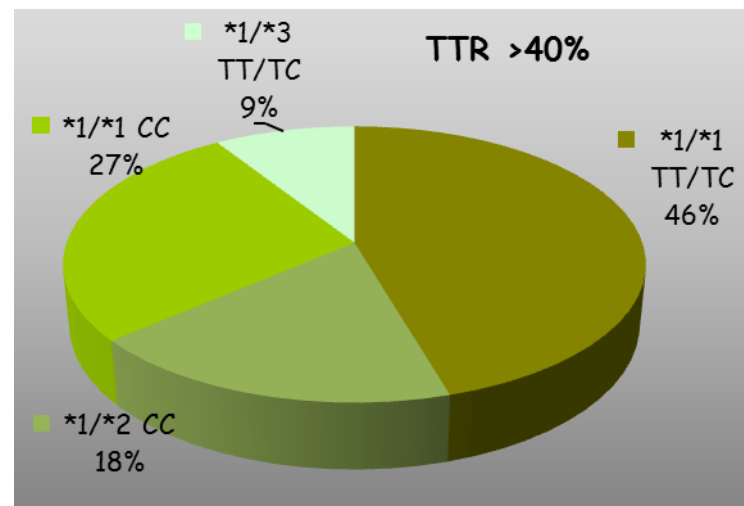
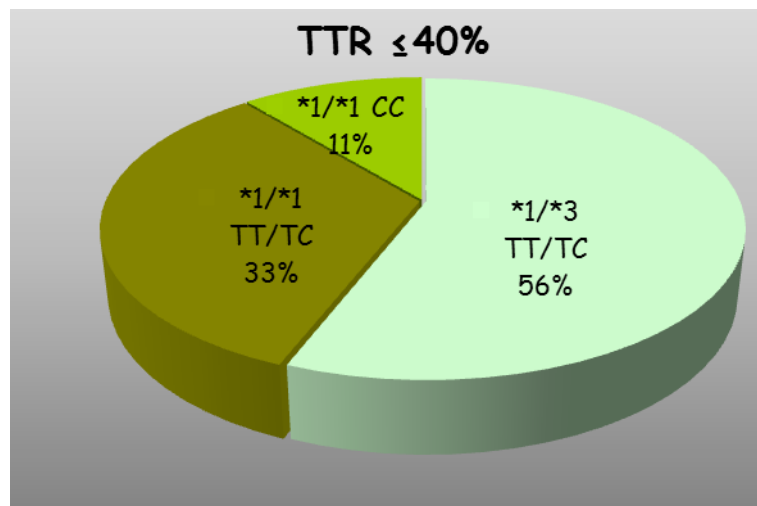
The Verigene® Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test (Nanosphere, Inc., IL) appr. by the FDA for clinical use.



Dose requirement in different genotypes

TTR% between patients with different genotypes

ВРЕМЕННИ ИНТЕРВАЛИ НА INR ТЕРАПЕВТИЧЕН ДИАПАЗОН - 12 МЕС



Носители на двоен полиморф изъм *CYP2C9**1/*3, *3/*3 комбиниран с *VKORC1* CT или TT (n=6) изискват най-ниски дози 0.46 mg/d; имат най-слаб АК контрол (TTR 34%) и по-честа са свръханτικοагулирани.

ОБОБЩЕНИЕ

- ГЕНЕТИЧНИЯТ ПОЛИМОРФИЗЪМ НА *VKORC1* , *CYP2C9* И *CYP4F2* ПОВЛИЯВА РАЗЛИЧНИ СЪТЪПКИ В МЕТАБОЛИЗМА НА ВАРФАРИНА И АЦЕНОКУМАРОЛА И Е ПРИЧИНА ЗА ЛОШ КОНТРОЛ НА INR.
- АЛГОРИТМИТЕ, ВКЛЮЧВАЩИ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТЕЗИ ГЕНОТИПОВЕ, ЗАЕДНО С ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ ДО ГОЛЯМА СТЕПЕН УВЕЛИЧАВАТ ПЕРИОДА НА ПОДДЪРЖАНЕ НАПРИЦЕЛНО INR В ТЕРАПЕВТИЧНИ ГРАНИЦИ (TTR).
- ОБАЧЕ ДРУГИТЕ ОПРЕДЕЛЯЩИ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ МЕТАБОЛИЗЪМ ФАКТОРИ КАТО СЪПЪТСТВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ХРАНИТЕЛЕН РЕЖИМ, ВСЕ ОЩЕ ИГРАЯТ СЪЩЕСТВЕНА РОЛЯ ПРИ ТРОМБОТИЧНИТЕ И ХЕМОРАГИЧНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ.



ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА СТАТИНИ

3-хидрокси-3 метилглутарил Со А редуктазни инхибитори могат да предизвикат 4 вида "отговор":

- понижаване на LDL-хол;
- намаляване на риска за първични и вторични сърдечно-съдови събития;
- мускулно-скелетни странични ефекти;
- придържане към терапия със статини

Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(6):360-74.

Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 2004; 291(23):2821-7.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА, СВЪРЗАНА С ОТСЛАБЕНО ПОНИЖЕНИЕ НА LDL-ХОЛ

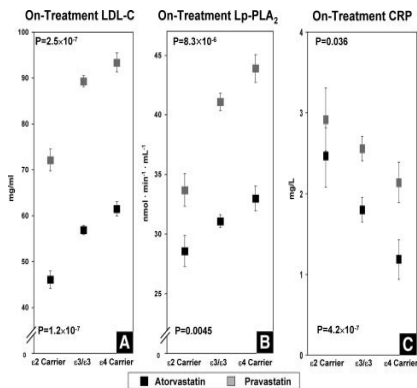
HMGCR:

- Носители на H7 хаплотип на HMGCR (определен от три интронни SNPs: rs17244841, rs3846662, rs17238540), показват отслабено понижение на LDL-холестерол (5-20%) след лечение с правастатин или симвастатин, поради HMGCR транскрипт, който е по-малко чувствителен към симвастатиново инхибиране .
- Хаплотип H2 (определен от интронни SNP rs3846662) и LDLRL5 хаплотип (определен от шест SNPs в LDLR3 un-translated регион) също са свързани с отслабен LDL-хол отговор след лечение със статини, особено при негри.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА, СВЪРЗАНА С ОТСЛАБЕНО ПОНИЖЕНИЕ НА LDL-ХОЛ

АРОЕ:

- Два варианта, **rs7412** и **rs429358**, определят три халотипа: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, и $\epsilon 4$, които са свързани с липидните и тромботични характеристики.
- Степента на понижение на **LDL-хол** е по-голямо за носители на $\epsilon 2$, последвано от $\epsilon 3$, и $\epsilon 4$ халотипа.
- Влиянието на ароЕ халотипа изглежда е постоянно при различните статини, дози и води до слабо <15% повлияване на LDL-хол.



ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ МИШЕНИ - НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА „В“ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Ген	Вариант	Хромоз	Поз.	Алелна честота в %			Медикамент	Лекарствен отговор, свързан с алел. вариант	Възможно клинично приложение
				Бяла раса	Африк. раса	Азиат. раса			
<i>HMGCR</i>	-H7 (rs17244841, rs3846662, rs17238540)	21	74642855 74651084 74655498	3%	6%		симвастатин правастатин	вариант на <i>HMGCR</i> транскрипт, който е по-малко чувствителен при терапия	отслабено LDL-хол понижаване
<i>APOE</i>	ε2, ε3, и ε4 (rs7412, rs429358)	19	45412079 45411941				статици	главен, свързващ белтък на VLDL/IDL	отслабено LDL-хол намаление
<i>SLCO1B1</i>	*5: rs4149056			15%	<1%	13%	Симвастатин, аторвастатин	Нарушена транспортна функция, повишени нива	Симвастатин индуцирана миопатия, по-често при пациенти на високи дози симвастатин
<i>SLCO1B1</i>	*5: rs4149056			15%	<1%	13%	Симвастатин, аторвастатин	Увеличен риск непридържане към статинова терапия	По-слабо придържане към статинова терапия

Relling MV, Klein TE. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(3):464-7.

ГЕНЕТИЧНИТЕ ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С МУСКУЛНОСКЕЛЕТНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

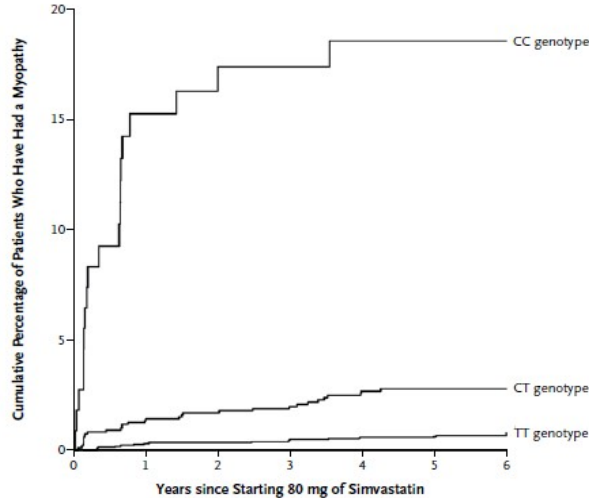
SL CO1B1:

- Алелен вариант (rs4149056, Val174Ala) взаимодейства с локализацията на транспортера на хепатоцитната мембрана, пречи на функциите и води до повишаване на плазм. концентрации на статини.
- Хетерозиготни носители на алел С имат odds ratio 4,5 и odds ratio 16.9 при хомозиготи СС за развитие на миопатия в сравнение с ТТ носители.
- **15% от населението са носители на рисковия алел (rs4149056) и 60% от пациентите, развили миопатия**
- Преобладаващите НЛР са **миопатия и рабдомиолиза (11.0 и 3.4 на 100 000 person-years), около 10% смъртност при рабдомиолиза.**

ГЕНЕТИЧНИТЕ ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С МУСКУЛНОСКЕЛЕТНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

SLCO1B1:

- Рискът от миопатия при SLCO1B1 rs4149056 генотип, е най-голям за симвастатин > аторвастатин > правастатин, розувастатин или флувастатин.
- Носители на SLCO1B1 * 5 алел имат по-висок процент на непридържане към статини.
- CPIC** - клинични препоръки за симвастатин -индуцирана миопатия.



Cumulative No. and Percentages with Myopathy

Genotype	Population Frequency	Cumulative No. and Percentages with Myopathy							
		Year 1				Year 5			
		Attributable to genotype		% of total		Attributable to genotype		% of total	
TT	0.730	12	0.34	0	0	21	0.63	0	0
CT	0.249	17	1.38	12.8	7.5	32	2.83	24.9	7.8
CC	0.021	16	15.25	15.6	9.8	19	18.55	18.4	9.7
All genotypes	1.000	45	0.91	28.4	6.3	72	1.56	43.3	6.0

- Кумулативен риск от миопатия, свързан с прием на 80 mg симвастатин и SLCO1B1 rs4149056 генотип

ГЕНЕТИЧНИ ПРЕДИКТОРИ НА ТЕЗИ ПЛЕЙОТРОПНИТЕ ЕФЕКТИ

KIF6:

- Кинезин-подобен белтък 6 участва във вътреклетъчния транспорт на молекули, вкл. иРНК.
- **Полиморфизъм на KIF6: миссенс SNP (Trp719Arg, rs20455) бе свързан с повишен риск от коронарни събития при лечение с правастатин.**
- **Носители на този рисков алел са имали по-голяма полза от лечение със статини спрямо неносители, независимо от LDL-хол, триглицериди и CRP.**
- **Метаанализ от 19 проучвания, обаче не потвърди връзката между KIF6 с КАБ и различен отговор към статини.**

ГЕННИ ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С ОТГОВОР КЪМ В-БЛОКЕРИ

Ген	Вариант	Хром	Алелна честота в %			Лекарствен отговор	Ефект при носителство на рисковия алел	Вид медикамент
			Бяла раса	Африк. раса	Азиат раса			
CYP2D6	*4 (rs3892097)	22	18%		23%	Увеличена плазмена концентрация на метопролол, увеличен риск от НПП	Намален клирънс, усилено намаление на RR и HR, риск от брадикардия	Метопролол
ADRB1	Ser49Gly (rs1801252)	10	20%	<1%	<1%	По-голямо намаление на HR, RR	Нарушена down-регулация на ADRB1, висока сигнална трансдукция	Метопролол
ADRB1	Arg389Gly (rs1801253)	10	31%	41%	20%	По-голямо подобрене на LVEF, намаление на RR, хоспитализация или смърт при СН	Намаление на честотата на ВР и RR Нарушен метаболизъм	Метрололо Карведилол Буциндолол

ГЕННИ ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С ИНДИВИДУАЛНИЯ ОТГОВОР КЪМ В-БЛОКЕРИ

A₁DBR1, A₁DBR2 и G₁RK5 (фармакодинамичен):

- Два варианта в A₁DBR1, в **Ser49Gly (rs1801252)** и **Arg389Gly (rs1801253)**, бяха свързани с нарушено регулиране, по-висока сигнална трансдукция и променена биологична функция ин витро.
- Хомозиготни носители на хаплотип **Arg389** реагират по-добре на лечение с β -блокери, с подобрена левокамерна фракция на изтласкване в сравнение с носители на рисковия алел Gly389. Подобрения отговор върху RR и сърдечната честота е дискутабилен.
- Алелни варианти на бета-2-адренергичен рецептор (A₂DBR2), на **Arg16Gly (rs1042713)** и **Gln27Glu (rs1042714)** са свързани със стимулиране на аденилил циклазна активност и водят до увеличена низходяща регулация на A₂DBR2. По-голямата част от проведените изследвания не намират връзка с подобряване на левокамерната фракция на изтласкване, въпреки че положителни асоциации за Gln27Glu са докладвани в малко проучване.

ГЕННИ ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С ИНДИВИДУАЛНИЯ ОТГОВОР КЪМ В-БЛОКЕРИ

CYP2D6 (фармакокинетичен)

- Редица β -блокери, вкл. пропранолол, тимолол и метопролол, се метаболизират от CYP2D6.
- Носители на два „загуба-на-функция“ алели (10.5% от бялата раса), генерират необичайно високи плазмени концентрации на метопролол, имат изразен ефект върху кръвното налягане и сърдечната честота, и потенциал за НЛР.
- FDA съветва за адаптиране на дозата.
- Карведилол е субстрат на CYP2D6, но слабите метаболизатори не показват различия в клиничните ефекти. Други β -блокери като атенолол и надолол не се метаболизират чрез CYP2D6.

GRK5:

- Полиморфизъм, свързан с „повишена функция“ (**Glu41Leu, rs17098707**) в G протеин-свързан рецептор киназа 5 (GRK5) показва фенотип, свързан с подобро преживяване при лечение с метопролол в сравнение с не-носители.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА ACE-ИНХИБИТОРИ

- Чест полиморфизъм, инсерция/делеция (I/D) в ACE гена (**rs4646994**), повлиява плазмените концентрации на ACE-I.
- Носители на **генотип DD** имат по-висок 10-годишен риск от смъртност в сравнение с не-носители.
- Въпреки това, тези находки не са били възпроизведени в проспективни проучвания или метаанализи.
- **Perindopril Genetic Association study (PERGENE)** се опитва да предскаже ползата от оптимизиране на ACE-I терапия чрез разработване на генетичен профил в 8907 пациенти с ИБС, използващо **52 прицелни полиморфизми в 12 гени**. Два полиморфизма в **AGTR1** гена и един в **рецепторния ген тип брадикинин 1**, са свързани в голяма степен с подобрена полза от лечението по време на 4,2 годишно проследяване. Освен това, съчетаването на трите посочени полиморфизми във фармакогенетичен точков скор, води до степенно намаление на ползите от лечението с периндоприл в подгрупа от пациенти от **Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)**.

ОБОБЩЕНИЕ



● ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДЕСЕТ ГОДИНИ Е ПОСТИГНАТ ЗНАЧИТЕЛЕН НАПРЕДЪК РАЗБИРАНЕТО КАК ГЕНЕТИЧНИТЕ ФАКТОРИ ПОВЛИЯВАТ ОТГОВОРА КЪМ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЛЕКАРСТВА И ТОКСИЧНОСТТА.

● ТЕЗИ ПОСТИЖЕНИЯ ПОДХРАНВАТ НАДЕЖДАТА ЗА "ПЕРСОНАЛИЗИРАНАТА МЕДИЦИНА", КОЯТО ВКЛЮЧВА НАСОЧВАНЕ НА ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА НУЖДИТЕ И ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ОТДЕЛНИТЕ ПАЦИЕНТИ

● ИДЕЯ ЗА ВГРАЖДАНЕ ДАННИ ОТ ДНК ВАРИАНТИ В ДОСИЕТАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ