

ВЛИЯНИЕ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ВАРИАНТИ
СУР 2С19*2 И СУР 2С19*17 ВЪРХУ АДФ -
ИНДУЦИРАНА ТРОМБОЦИТНА
АГРЕГАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ,
ПОДЛОЖЕНИ НА ТЕРАПИЯ С
ТИЕНОПИРИДИНИ

И.Паскалева, Д.Динева, В.Байчева, Р.Цвеова, Р.Кънева, Б.Георгиев, Н.Гочева
Отделение по лабораторна диагностика, Клиника по кардиология и
интензивно лечение, МБАЛ - Национална кардиологична болница,
Център по молекулна медицина; Катедра по медицинска химия и биохимия,
Медицински Университет, София

14-ти Национален конгрес по кардиология
2 - 5 октомври 2014, Варна

ФАРМАКОГЕНЕТИКА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ТЕРАПИЯ

- Вариациите в отговора към лекарства са обект на съвременната терапия
- Установени са специфични локуси, модулиращи терапевтичния отговор на често използваните лекарства в кардиологията: clopidogrel/ *CYP2C19*, warfarin/ *VKORC1+CYP2C9*, статини/ *SLCO1B1*

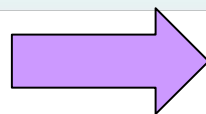
РАЗЛИЧИЯ В ЛЕКАРСТВЕНИЯ ОТГОВОР

- Наличието на различия във фармакокинетичния и фармакодинамичния отговори към прилаганата антитромбоцитна терапия, насочи към въвеждане на тромбоцитни функционални тестове и генетични тестове при индивидуализирането на терапията в клиничната практика

МОНИТОРИРАНЕ ЕФЕКТИВНОСТТА НА АНТИТРОМБОЦИТНАТА ТЕРАПИЯ



Фенотипен отговор - оценка на тромбоцитния отговор чрез функционални тестове



Предсказване на риск за сърдечно-съдови събития ?



Генотипизиране - *CYP 2C19, ABCB1, PON1*

КОНСЕНСУС ЗА ДЕФИНИЦИЯТА НА ВИСОКА ТРОМБОЦИТНА РЕАКТИВНОСТ КЪМ АДФ

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

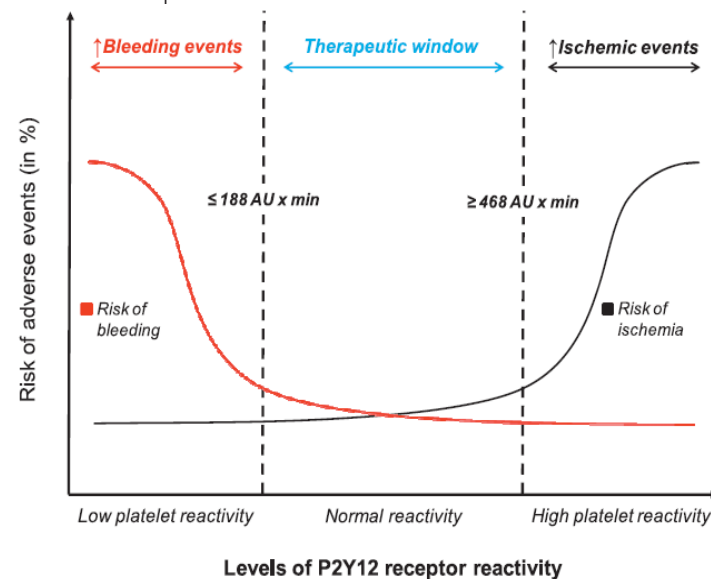
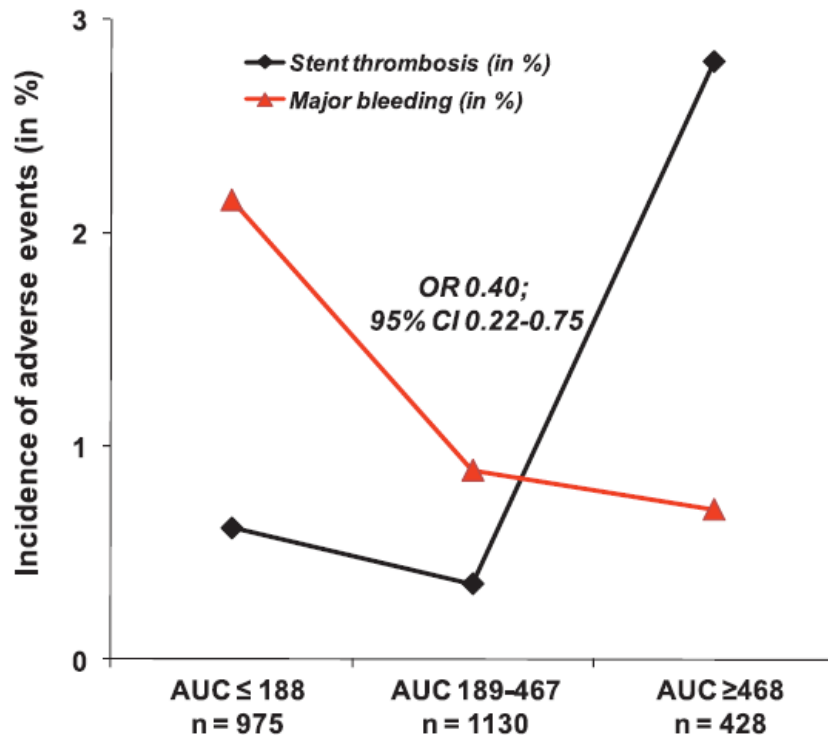
Laurent Bonello, MD,* Udaya S. Tantry, PhD,§§ Rossella Marcucci, MD, PhD,|| Ruediger Blindt, MD,# Dominick J. Angiolillo, MD, PhD,||| Richard Becker, MD,¶¶ Deepak L. Bhatt, MD, MPH,## Marco Cattaneo, MD,¶ Jean Philippe Collet, MD, PhD,† Thomas Cuisset, MD,† Christian Gachet, MD, PhD,§ Gilles Montalescot, 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)

НИВО НА ИНХИБИРАНЕ НА P2Y12 РЕЦЕПТОРИ И КЛИНИЧЕН ИЗХОД

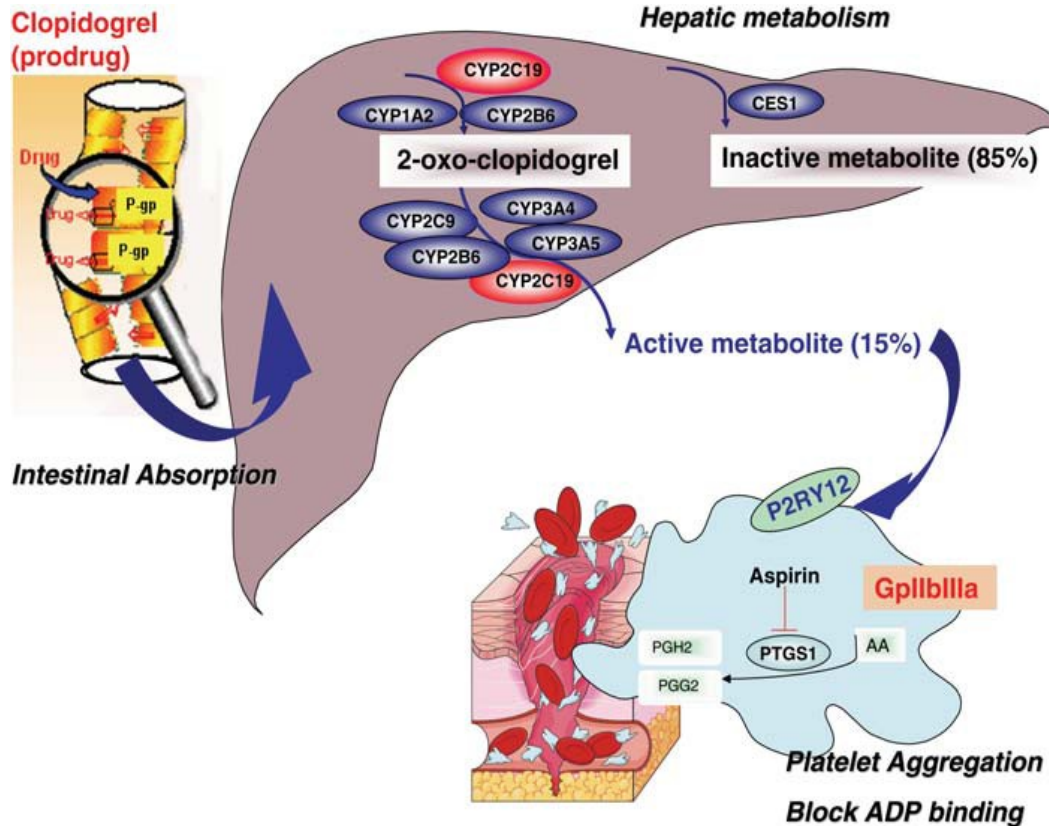


2533 пациенти/PCI - нормалната тромбоцитна реактивност (AUC 188-467) е свързана с намален риск OR 0.40 от нежелани събития - Sibbing et al.

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 синтеза на *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, тромбоцитния отговор и повишава риска за тромбоза.

• Алелни варианти в гените **CYP 2C19, CYP 2B6, CYP3 A4** и **CYP 3A5** водят до намалено образуване на активен метаболит.

ИНТРАИНДИВИДУАЛНИ ВАРИАЦИИ КЪМ КЛОПИДОГРЕЛ

- Носителството на дефектни "loss of-function" генетични варианти на *CYP 2C19* (напр. *CYP 2C19*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 *CYP 2C19*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

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

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

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ОСНОВАНИ ПРЕПОРЪКИ ПРИ ТЕРАПИЯ С КЛОПИДОГРЕЛ, БАЗИРАНИ НА СУР 2С19 АЛЕЛНИ ВАРИАНТИ

Генотип	Фенотип	Терапевтични препоръки	Класификация на препоръките
Ултра бързи метаболитори (UM): (*1/*17, *17/*17) и бързи метаболитори (EM) (*1/*1)	Нормално (EM) или увеличено (UM) тромбоцитно подтискане; нормална или намалена тромбоцитна агрегация	Clopidogrel препоръчваната доза и назначение	силна
Междинни метаболитори (IM): (*1/*2)	Намалено тромбоцитно инхибиране, повишена остатъчна Тр агрегация, повишен риск за СС	Prasugrel или Ticagrelor (ако няма контраиндикации)	умерена
Слаби метаболитори (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>CYP 2C19</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. *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

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

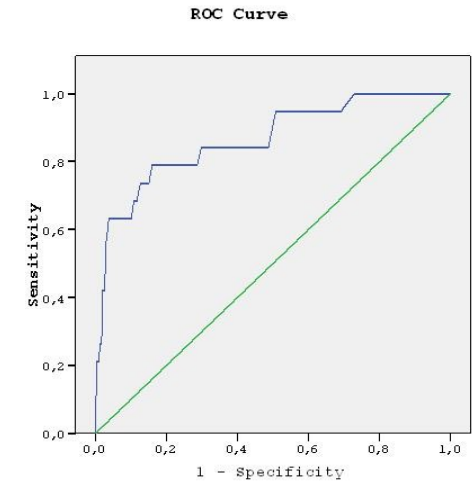
ЦЕЛ НА НАСТОЯЩОТО ПРОУЧВАНЕ БЕ ДА СЕ УСТАНОВИ:

● ЧЕСТОТАТА НА НОСИТЕЛСТВО НА *CYP 2C19*2* „ЗАГУБА НА ФУНКЦИЯ“ И НА АЛЕЛ *CYP 2C19*17* „ПОВИШЕНА ФУНКЦИЯ“ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АДЕКВАТЕН ТРОМБОЦИТЕН ОТГОВОР, И ПРИ ТАКИВА С ВИСОКА ОСТАТЪЧНА ТРОМБОЦИТНА АКТИВНОСТ, ОЦЕНЕНА ЧРЕЗ MULTIPLATE АГРЕГОМЕТРИЯ, ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С ТИЕНОПИРИДИНИ ВЪЗ ОСНОВА НА ПРОВЕДЕНИТЕ АДФ-ТЕСТОВЕ

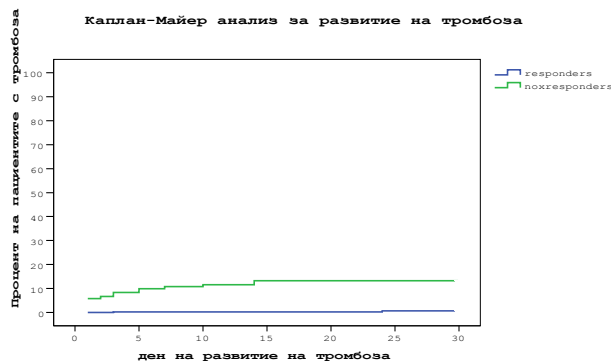
МЕТОДИ



- **ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ** се измерваше чрез Multiplate импедансна агрегометрия с АДФ-тест.
- Адекватен тромбоцитен отговор към АДФ-P2Y12 рецепторното блокиране е дефиниран като АДФ-тест **под 455 AU*min** агрегационни единици (**45 AU**), на базата на „cut off“ стойност, определена в лабораторията чрез ROC анализ.
- Невъзпроизводимостта в серия на АДФ-теста бе **ВК-5.25%**, определен при 5 здрави доброволци на 5-те измервателни канала на Multiplate апарата и **ВК- 6.86%** за невъзпроизводимост във време от 30-до 120 мин



Площта под ROC кривата - 0.864 ($p < 0.0001$)
0,84 чувствителност и 0,79 специфичност



Анализът на Kaplan Meier показва, че има статистически значима разлика между двете групи с добър и със слаб отговор към клопидогрел и развитието на ранните инстент тромбози (Log-rank - $p < 0.001$).

МЕТОДИ

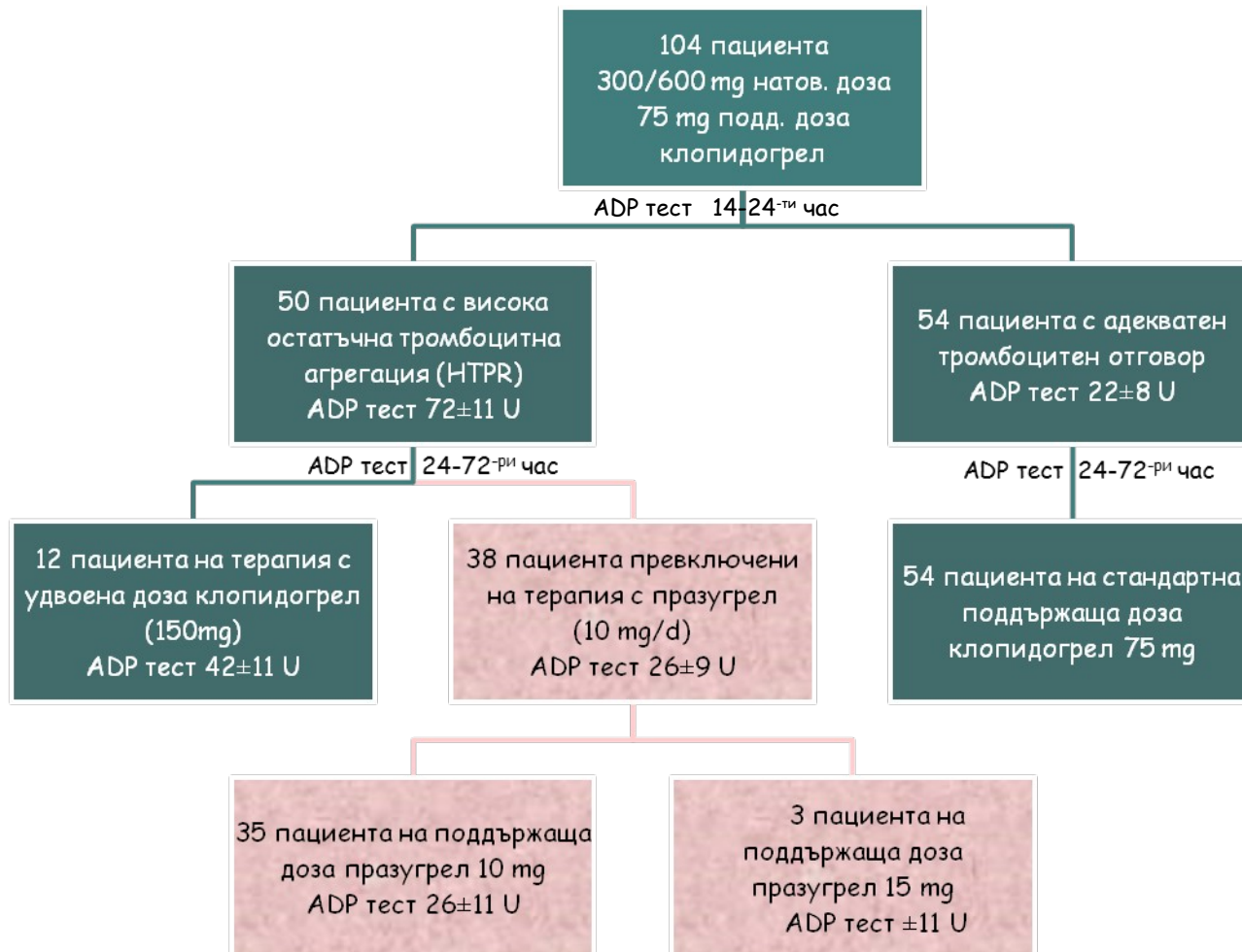
- **ГЕНОТИПИЗИРАНЕ:** За изследване на полиморфните варианти *CYP2C19*2* (с.681G>A; rs4244285) и *CYP19*17* (-806 C>T, rs12248560) в гена *CYP2C19* е проведен анализ чрез топене с висока резолюция на секвенциите на ДНК (HRMA) за изследване на единични нуклеотидни замени в къси ампликони. Използван е Rotorgene Q 5plex HRM с-ма.
- Лабораторните специалисти от Център по молекулярна медицина; МУ - София, които извършваха генотипизирането, не бяха запознати предварително с резултатите от измерването на тромбоцитната агрегация, проведено в хемостазната лаборатория.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ГРУПАТА ПАЦИЕНТИ (n=104)

Клинична характеристика	Добър отговор	Слаб отговор	χ^2	P
Брой (%)	54	50		
Нестабилна ангина	37 (67%)	34 (68%)	0.00	0.1665
STEMI	18 (33%)	16 (32%)	0.02	0.1639
Едноклонова болест	22 (40%)	24 (48%)	0.55	0.1181
Двуклонова болест	23 (43%)	18 (36%)	0.47	0.1262
Триклонова болест	9 (17%)	8 (16%)	0.01	0.2078
Жени	16 (30%)	18 (36%)	0.48	0.1307
Мъже	38 (70%)	32 (64%)	0.48	0.1307
Захарен диабет	16 (30%)	21 (42%)	1.73	0.0692
Възраст	62 ±10	62±10		n.s.
Брой тромбоцити x 10 ⁹ /l	278 ± 84	331±10		<0.001

Проведеното проучване е проспективно, едноцентрово и обхваща 104 пациента с нестабилна ангина пекторис (n=70) и остър инфаркт на миокарда със ST-елевация (n=34).

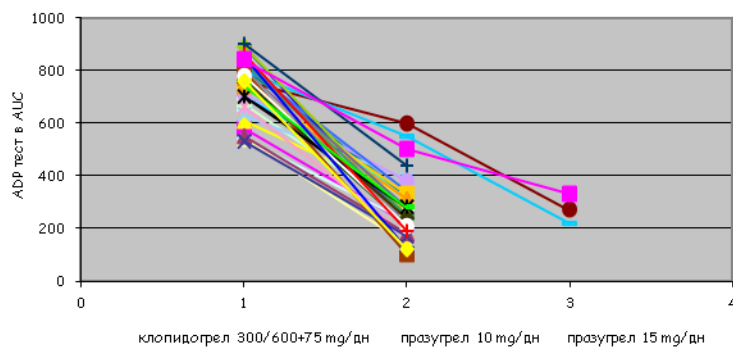
ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО



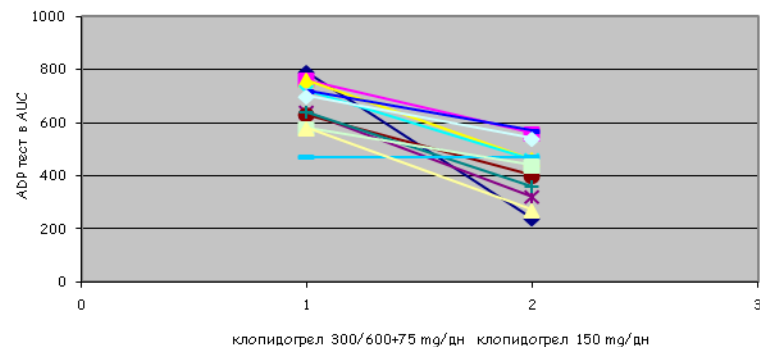
РЕЗУЛТАТИ - ТРОМБОЦИТЕН ОТГОВОР

ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА БАЗАТА НА АДФ ТЕСТ

Пациенти с висока тромбоцитна агрегация, превключени на празугрел

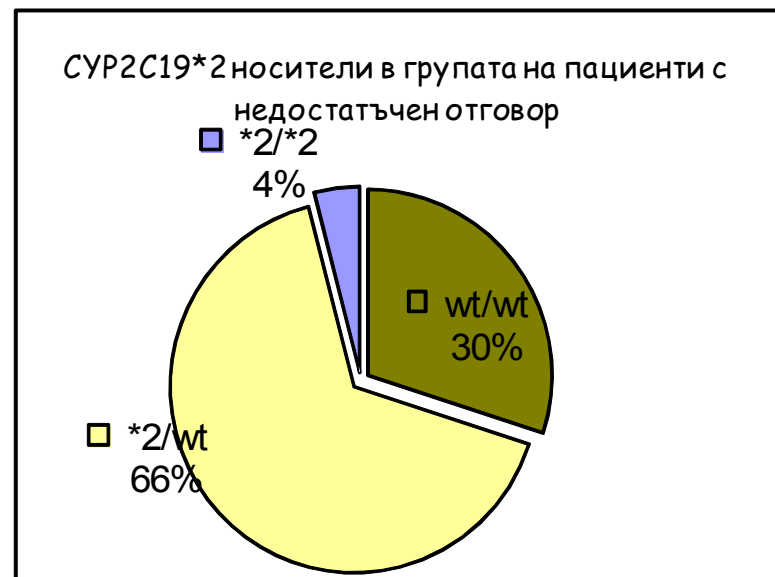
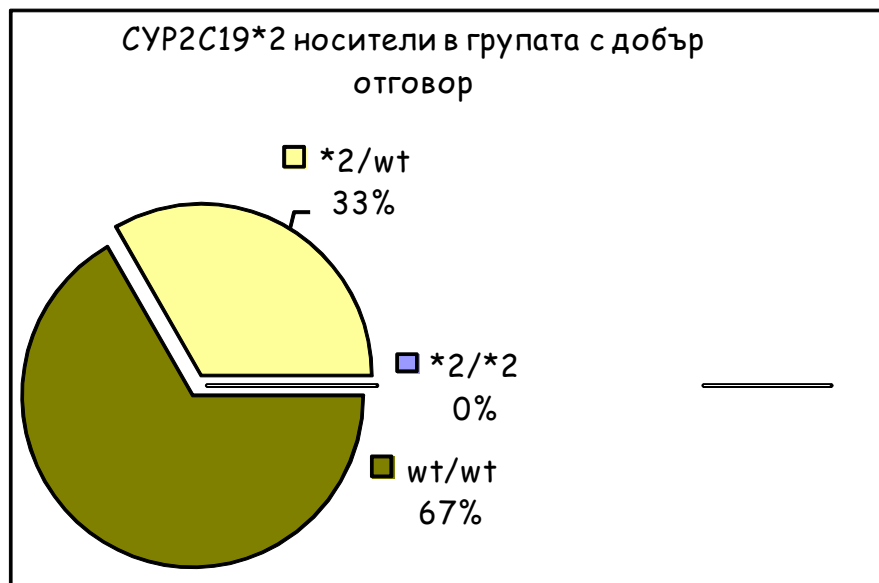


Пациенти с висока тромбоцитна агрегация, преминали на удвоена поддържаща доза клопидогрел 150 mg/дн



Показател	АДФ-тест при "добър отговор" към клопид. 300/600 + 75	АДФ - тест при "слаб отговор" към клопид. 300/600 + 75 mg/дневно	АДФ - тест клопидогрел 150 mg/дневно	АДФ - тест празугрел 10/15 mg/дневно
Брой (n)	54	50	12	38
Средна стойн. (AU*min/10)	220	720	420 - 36%↓	270 - 65%↓
Станд. откл. (AU*min/10)	80	100	110	110
Минимална (AU*min/10)	50	530	270	120
Максимална (AU*min/10)	440	890	560	330
P (t-test)		<0.001	<0.001	<0.02

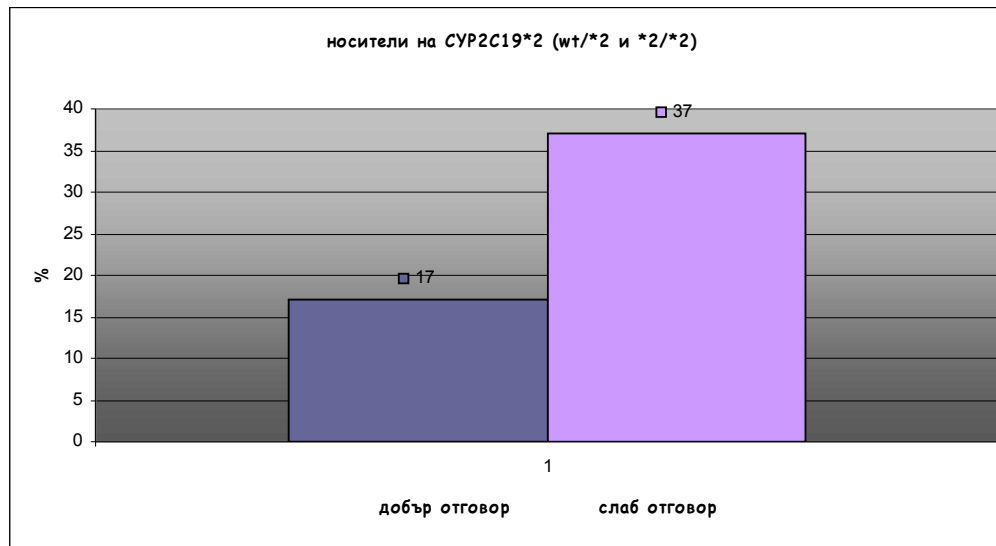
РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ СПОРЕД ФЕНОТИПЕН ОТГОВОР И ГЕНОТИП CYP 2C19*2



Генотип	CYP2C19*2				P
	n = 54		n = 50		
	Добър отговор към клопидогрел (600/300 + 75 mg)		Слаб отговор към клопидогрел (600/300 + 75 mg)		
	ADP test 22±8 AU (220 ±80 AUC)		ADP test 72±11 AU (720±110 AUC)		
wt/wt	36	67%	15	30%	<0.05 (χ^2 11.97)
wt/*2	18	33%	33	66%	
*2/*2	0		2	4%	

При 30% (15) от пациентите със слаб отговор липсва носителство на *2 алела, свързан със "загуба на функция", на те изявяват високи стойности на тромбоцитна агрегация при лечение с клопидогрел!

НОСИТЕЛСТВО НА *CYP2C19*2* „ЗАГУБА НА ФУНКЦИЯ“ АЛЕЛ

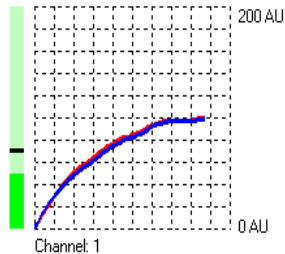


<i>CYP2C19*2</i>	Добър отговор алелна честота		Недостатъчен отговор алелна честота		p
носители на мутантен алел (wt/*2 или *2/*2)	18/108	0.17	37/100	0.37	<0.05 (χ^2 11.04)
носители на див тип (wt/wt)	90/108	0.83	63/100	0.63	

Честота на *CYP2C19*2* алела е по-висока в групата с недостатъчен тромбоцитен отговор - 37% в сравнение с групата с адекватен тромбоцитен отговор - 16.7%

РЕЗИСТЕНТНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕ С P2Y12 ИНХИБИТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

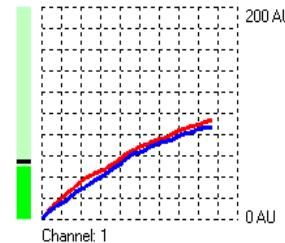
Multiplate® platelet function analysis - V2.U3.11



Patient ID : M.D.P. nar 22
548297
Test name : ADP test (TI blood), Inhib., V1
Start of test : 22. Nov. 2012, 10:51:41 (Measurement duration 6:00 min.)
Area under the curve : 63 U (0 - 45)
Aggregation : RUO: 99.4 AU
Velocity : RUO: 16.9 AU/min.
Difference from mean : 1.020 %
Correlation coefficient : 0.999

Duoplavin

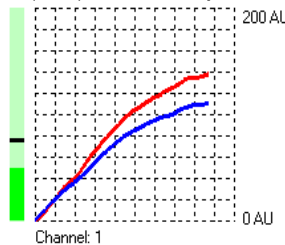
Multiplate® platelet function analysis - V2.03.11



Patient ID : M.P.
Efient 20 mg
Test name : ADP test (TI blood), Inhib., V1
Start of test : 07. Dec. 2012, 09:42:36 (Measurement duration 6:00 min.)
Area under the curve : 49 U (0 - 45)
Aggregation : RUO: 89.6 AU
Velocity : RUO: 10.4 AU/min.
Difference from mean : 4.559 %
Correlation coefficient : 0.998

Efient 30+ 10 mg

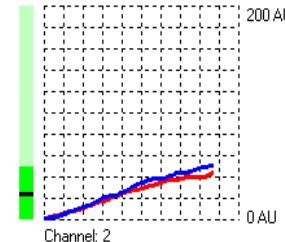
Multiplate® platelet function analysis - V2.03.11



Patient ID : M.D.P.
Test name : ADP test (TI blood), Inhib., V1
Start of test : 27. Nov. 2012, 10:35:42 (Measurement duration 6:00 min.)
Area under the curve : 69 U (0 - 45)
Aggregation : RUO: 124.1 AU
Velocity : RUO: 13.6 AU/min.
Difference from mean : 9.682 %
Correlation coefficient : 1.000

Brilique
2x90 mg

Multiplate® platelet function analysis - V2.U3.11



Patient ID : M.P. 580
Test name : ADP test (TI blood), Inhib., V1
Start of test : 13. Dec. 2012, 09:45:14 (Measurement duration 6:00 min.)
Area under the curve : 22 U (0 - 45)
Aggregation : RUO: 46.9 AU
Velocity : RUO: 5.5 AU/min.
Difference from mean : 6.167 %
Correlation coefficient : 0.996

Efient 20 mg

Индекс на ТМ, диабет, възраст и тютюнопушене съществено допринасят за вариациите в остатъчната Тр реактивност в мултивариант- модел, включващ и СУР2С19 генотип.

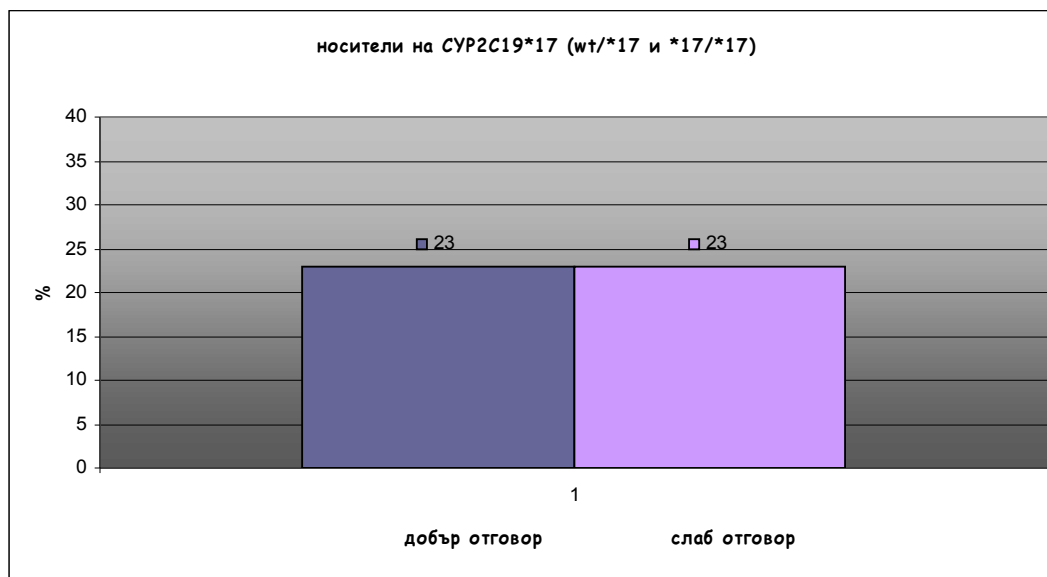
РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ СПОРЕД ГЕНОТИП СУР 2С19*17 И ФЕНОТИПЕН ОТГВОР



СУР2С19*17					
Генотип	n = 54		n = 50		p
	Добър отговор към клопидогрел (600/300 + 75 mg)		Недостатъчен отговор към клопидогрел (HTPR) (600/300 + 75 mg)		
	ADP тест 22±8 AU (220 ±80AUC)		ADP тест 72±11 AU (720 ±110AUC)		
wt/wt	30	56%	30	60%	n.s. (χ^2 0.66)
wt/*17	23	43%	17	34%	
*17/*17	1	2%	3	6%	

Липсват съществени различия в разпределението на генотип СУР2С19*17 между групите.

НОСИТЕЛСТВО НА *CYP2C*17* „ЗАГУБА НА ФУНКЦИЯ“ АЛЕЛ И ФЕНОТИПЕН ОТГОВОР



<i>CYP2C19*17</i>	Добър отговор - алелна честота		Недостатъчен отговор - алелна честота		P (χ^2 0.00)
	носители на мутантен алел (wt/*17 и *17/*17)	25/108	0.23	23/100	
носители на див тип (wt/wt)	83/108	0.77	77/100	0.77	

Не откриваме връзка между носителството на алел *17 и степента на повлияване на тромбоцитната агрегация. Еднаква алелна честота на носителство на *17 в двете изследвани групи с добър и слаб отговор към медикамента - 23.1 % срещу 23.0 %).

ДИАГНОСТИЧНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ И СПЕЦИФИЧНОСТ НА *CYP2C19*1/*2* ПОЛИМОРФИЗЪМ ЗА ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ВИСОКА ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ

	<i>wt/*2, *2/*2</i>	<i>wt/*2, *2/*2</i>	<i>wt/wt</i>	<i>wt/wt</i>				
	Истински полож.	Фалшиво полож.	Фалшиво отриц.	Истински отр.	Чувств.	Спец	Положит. предск.	Отрицат. предск.
ADP тест	(+)	(-)	(+)	(-)	35/ 35+15	36/ 36+18	35/35+18	36/36+15
	35	18	15	36	0.70	0.66	0.66	0.70

При 38 пациенти с висока тромбоцитна агрегация, преминали на лечение с празугрел, 26 (70%) са носители на алел *CYP2C19*2* и 12 (30%) са хомозиготи по „див тип“ (*wt/wt*). При всички тези пациенти след промяна в лечебната схема е постигнато достатъчно инхибиране на тромбоцитната агрегация.

*CYP2C19*2*, ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ И РАННИ ИНСТЕНТ ТРОМБОЗИ

- При трима от пациентите (6%) в групата с висока остатъчна тромбоцитна активност (АДФ- над 650 AU), измерена на фона на стандартна натоварваща доза клопидогрел, са доказани чрез ангиография **остри инстент тромбози** още в първите 24-часа.
- Двама от пациентите са носители на един мутантен алел *2 (генотип *CYP2C19 wt/*2*; див тип *17 и генотип *CYP2C19 wt/*2*; *wt/*17*)
- При третия пациент не се установява носителство на *2 алел (генотип *CYP2C19* див тип *2; див тип *17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Фенотипизирането посредством Multiplate агрегометрия за идентифициране на пациенти с висока остатъчна тромбоцитна агрегация представлява алтернативна стратегия за дозиране на клопидогрел или за включване на други P2Y₁₂-рецепторни блокери при недостатъчен фармакодинамичен отговор към клопидогрел.
- Честотата на алела *CYP2C19*2* „загуба на функция“ е по-висока в групата с недостатъчен тромбоцитен отговор - 37% (37/100) срещу 16.7% (18/108) в групата с адекватен тромбоцитен отговор, при лечение с клопидогрел.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 70% (n=35) от пациентите в групата с висока остатъчна тромбоцитна агрегация (АДФ-тест 720 ± 110 AU), са хетерозиготи за $*2$ (*wt/*2*) или хомозиготни носители на алел $*2$.
- 30% от пациентите, които показват „слаб отговор“ при лечение с клопидогрел, не са носители на мутантния алел *CYP 2C19*2*.
- Комбинирането на данни от различни методи (фенотип/генотип), може да създаде достатъчно ефективен алгоритъм за превенция на повторни исхемични събития/кървене, намаляване на лекарствени взаимодействия и избор на икономически ефикасна схема и доза.

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 CYP 2C19** (Nanosphere, Northbrook IL) идентифицира CYP 2C19*2, *3 и *17 генотипи директно от пълна кръв за ~ 2.5 часа. Verigene POC генотип е 100% съпоставима с TaqMan с-мата.



ОБОБЩЕНИЕ

Measuring Platelet Function Has Merit

Functional testing, yes; genotyping, not yet.

There are at least three good reasons to measure patients' platelet function, said J.M. ten Berg, PhD, of St. Antonius Hospital in Nieuwegein, The Netherlands.

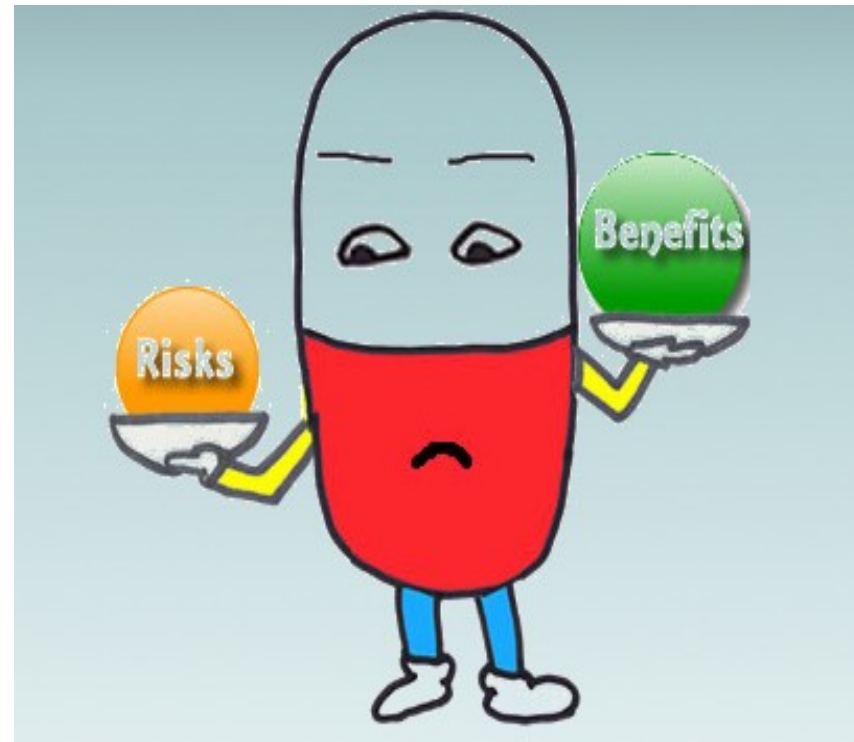
On-treatment reactivity correlation

The POPULAR trial was able to identify four platelet function tests that reliably predict clinical outcome: light

The wide variability in response to clopidogrel is primarily due to its bioactivation, which depends on two steps, with CYP2C19 as a key isoenzyme for both. Two polymorphisms of CYP2C19 – *2 and *17 – are the

TROPICAL ACS POPular ANTARCTIC

- ГОЛЯМОТО РАЗНООБРАЗИЕ ОТ АНТИТРОМБОЗНИ МЕДИКАМЕНТИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЯ ПАЗАР, НАЛИЧНИТЕ ФЕНОТИПНИ ИЛИ ГЕНОТИПНИ ТЕСТОВЕ, БИХА ПОМОГНАЛИ ЛЕЧЕНИЕТО НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИТЕ ИЗЯВИ ДА БЪДЕ СЪОБРАЗЕНО С НУЖДИТЕ И РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ПРИ ОТДЕЛНИЯ ПАЦИЕНТ.



Благодаря!

