

Farmakogenetyka leków przeciwplatekowych – czy już czas na ocenę naszych polimorfizmów?

dr n. med. Wiktor Kuliczowski

Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



Od wielu już lat odkrywane i testowane są nowe warianty genetyczne (polimorfizmy) kodujące budowę receptorów i enzymów odpowiedzialnych za przemiany w ludzkim organizmie. Badania te kładą szczególny nacisk na ocenę związku polimorfizmów ze skutecznością stosowanych terapii. Odkrycia ostatnich miesięcy pokazują, że korzyści z drugiego najczęściej przepisywanego leku na świecie, kłopidogrelu, również mogą zależeć od genów.

Collet i wsp. [1] ocenili związek pomiędzy obecnością allele *2 w genie kodującym enzym 2C19 cytochromu P450 a ryzykiem zgonu, zawału mięśnia serca lub potrzeby pilnej rewaskularyzacji w grupie 259 pacjentów poniżej 45. roku życia leczonych z powodu zawału mięśnia serca. Nosiciele przynajmniej jednego allele mieli większe ryzyko wystąpienia punktu końcowego badania, jak również częściej potwierdzoną angiograficznie zakrzepicę w stencie. Omawiany polimorfizm związany jest z mniej wydajnym powstawaniem aktywnej postaci kłopidogrelu w wątrobie, co wykazano również w badaniu Mega i wsp. [2], gdzie nosiciele przynajmniej jednej kopii allele mieli o ok. 30% mniejsze stężenie aktywnej postaci leku we krwi w porównaniu z osobami bez allele. Co więcej, przekładało się to na niewielki, ale istotny statystycznie efekt przeciwplatekowy; nosiciele mieli słabiej zablokowaną agregację płytek krwi. W tej samej pracy wykazano również, że chorzy z przynajmniej jednym allele stosujący kłopidogrel mieli o ponad 50% większe ryzyko wystąpienia zawału, udaru mózgu lub zgonu i trzykrotnie wyższe ryzyko zakrzepicy w stencie niż osoby bez allele *2.

Podobnie jest z polimorfizmem genu MDR-1 ocenianym przez autorów omawianej pracy. Jest to gen oporności wielolekowej MDR-1, który razem z genem MDR-2 (oba na chromosomie 7) kodują glikoproteinę P. Związek ten usuwa substancje obce dla organizmu (w tym leki) z wnętrza komórek, zapobiegając ich kumulacji i utrudniając osiągnięcie miejsc docelowych, wpływa również na absorpcję kłopidogrelu z układu pokarmowego. W badaniu Simon i wsp. [3] przeprowadzonym na grupie 2208 chorych z zawałem mięśnia serca leczonych kłopidogrelem obecność dwóch allele T wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, nie-

zakończonego zgonem udaru mózgu lub zawału mięśnia serca w czasie rocznej obserwacji.

Śpiwak i wsp. wykazali w swojej pracy, że chorzy z ostrym zespołem wieńcowym z wariantem allele TT charakteryzują się wyższą reaktywnością płytek krwi w teście CADP-CT niż osoby z wariantem CC lub CT. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsze doniesienie oceniające laboratoryjnie efekt przeciwplatekowy kłopidogrelu u pacjentów z tym polimorfizmem. Ze względu na małą liczebność grupy badanej nie udało się potwierdzić wyników Simon i wsp., na co autorzy zwracają uwagę w dyskusji. Faktycznie, badania genetyczne, aby mogły przynieść definitywną odpowiedź na postawione pytania, wymagają dość dużej liczby badanych.

Nadal nie zostały do końca wyjaśnione wątpliwości co do metod, za pomocą których powinniśmy monitorować (jak dotąd jedynie w celach naukowych) działanie leków przeciwplatekowych. Aparat PFA-100 zastosowany przez autorów jest prosty w użyciu, jednak testy, którymi dysponuje, oceniają ogólną reaktywność płytek krwi. Wydaje się, że w celu dokładniejszej i wybiórczej oceny skuteczności działania kłopidogrelu powinno się wykonywać agregację wywołaną ADP lub ocenę białka VASP metodą cytofluorymetryczną. Należy zaznaczyć, że wyniki uzyskane przez autorów pokazują jednak wyraźnie, że pacjenci z genotypem TT genu MDR-1 mają słabiej zablokowane lub bardziej reaktywne płytki krwi, pomimo stosowania kłopidogrelu, co przy większej liczbie chorych mogłoby się przełożyć również na efekt kliniczny.

Na podstawie tej i innych prac można zadać pytanie, czy już nastał czas, abyśmy wykonywali badania genetyczne u osób, którym przepisujemy kłopidogrel. Wariant 2C19 enzymu cytochromu P450 związany z wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych występuje u ok. 30% osób, podobnie allele T genu MDR-1. Osoby te, kiedy stosują kłopidogrel, mają wyższe ryzyko między innymi zakrzepicy w stencie. Częstość występowania tego dramatycznego powikłania to jednak zaledwie 1–2% rocznie. Kto więc z nosicieli „niebezpiecznego” polimorfizmu zasługuje na szczególną uwagę? Kolejną niewiadomą jest dalsze postępowanie z takim chorym. Nie ma badań pokazujących, że zwiększenie dawki kłopidogrelu (2 × 75 mg, 3 × 75 mg itd.?) w tej grupie chorych zwiększa biodostępność postaci aktywnej leku. A może wyjściem z sytuacji byłoby podanie prasugrelu? Taka taktyka postępowania wydaje się logicz-

na, nie została jednak dotychczas sprawdzona klinicznie. No i problem samych badań genetycznych – nie dysponujemy jeszcze szybkim „przyłóżkowym” testem na obecność omawianych polimorfizmów, a współczesna metodyka ich oceny wymaga dobrze wyposażonego i doświadczonego laboratorium. Tym niemniej należy zwrócić uwagę, że stopień zależności pomiędzy występowaniem ww. polimorfizmów i zdarzeniami niepożądanymi jest nadspodziewanie silnie i jednoznacznie istotny statystycznie. Po takich publikacjach jak ta zamieszczona w niniejszym wydaniu *Kardiologii Polskiej* nie możemy już przejść obojętnie wobec zagadnienia skuteczności stosowania klopidogrelu u osób z „niebezpiecznymi” polimorfizmami. Wydaje się, że w ten sposób zmierzamy szybkim krokiem

w kierunku indywidualizacji terapii przeciwplatekowej, jeśli nie na podstawie oceny reaktywności płytek krwi, to z dużym prawdopodobieństwem na podstawie „naszych” polimorfizmów.

Piśmiennictwo

1. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
3. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.