

Фармакогенетическое тестирование как реальная возможность повышения безопасности при применении непрямых антикоагулянтов

**Д.В.Байдак, Д.А.Сычев, В.Л.Загорская, И.В.Игнатьев, Р.Е.Казаков,
В.Н.Каркищенко, В.Г.Кукес**

*Филиал «Клиническая фармакология» ГУ НЦ БМТ РАМН, Москва,
Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва*

В настоящее время непрямые антикоагулянты (варфарин, апенокумарол) зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства для профилактики тромбозмболических осложнений у больных мерцательной аритмией, у пациентов после операции протезирования клапанов сердца, а также как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых эпизодов у больных, перенесших острый коронарный синдром. Однако при применении непрямых антикоагулянтов врачи сталкиваются с проблемами, прежде всего связанными с развитием кровотечений, наиболее опасными из которых являются желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг. Частота кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов составляет, по данным разных авторов, от 10 до 25%. В последние годы активно

ведутся исследования, направленные на изучения влияния генетических факторов на риск развития кровотечений к которым относится полиморфизм гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации непрямых антикоагулянтов изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9). Детальное изучение этого явления, в т.ч. и в России, привело к разработке режимов дозирования непрямых антикоагулянтов в зависимости от генотипа CYP2C9. Подобный подход позволяет снизить частоту кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов и является экономически выгодным.

В последние несколько лет стало ясно, что кровотечения при применении непрямых антикоагулянтов могут быть связаны не только с генетически детерминированным снижением скорости биотрансформации (за счет генетического полиморфизма

CYP2C9), но и с генетически детерминированным повышением чувствительности молекулы-мишени этих лекарственных средств – 1 субъединицы витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1). Так, D'Andrea с соавт. в 2005 г. изучали влияние носительства генотипа TT по полиморфному маркеру C1173T гена VKORC1 на режим дозирования варфарина у 147 пациентов. Полиморфный маркер C1173T представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена VKORC1 цитозина на тимин в положении 1173 (в интроне 1), что приводит к снижению экспрессии. Оказалось, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сутки, у пациентов с СТ генотипом – 4,8 мг/сутки, у пациентов с ТТ генотипом – 3,5 мг/сут, при этом различия оказались статистически значимыми. Аналогичные данные были получены Reitsma H.P. с соавт. в 2006 у пациентов, применяющих другие непрямые антикоагулянты аценокумарол и фенпрокумон. Rieder с соавт. в 2005 г. из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили 5 главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: низких доз варфарина (группа А, включающая гаплотипы H1 и H2) и высоких доз варфарина (группа В, включающая гаплотипы H7, H8 и H9). Так у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составила 2,7±0,2 мг/сут, у пациентов с генотипом АВ – 4,9±0,2 мг/сут, у пациентов с генотипом ВВ – 6,2±0,3 мг/сут ($p<0,001$). Авторы показали, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена VKORC1. При этом происходит снижение содержания VKORC1 в гепатоцитах, что может объяснить более низкие дозы варфарина, необходимые для данной категории пациентов. У пациентов с генотипом ВВ наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, и, следовательно, этим пациентам необходима более высокая доза варфарина [Rieder M.J. и соавт., 2005]. Yuan HY и соавт. (2005) изучали влияния носительства генотипов по полиморфному маркеру G-1639A (в промоторной зоне) гена VKORC1 на фармакодинамику варфарина у 104 больных, принимающих данный препарат для профилактики тромбозомболических осложнений. Оказалось, что генотип AA ассоциировался высокой чувствительностью к варфарину, в то время как генотип GG ассоциировался с низкой чувстви-

тельностью к данному препарату, т.е. с кумарино-резистентностью. У китайцев этот генотип распространен с частотой 0-2,7%, в то время как у европейцев – 39%. Bodin L с соавт. (2005) также показали, что у здоровых добровольцев-носителей генотипа AA по полиморфному маркеру G-1639A после однократного приема другого непрямого антикоагулянта аценокумарола, активность VII фактора всерывания снижается более чем на 37%, а МНО увеличилось более чем на 30%, что не происходило у лиц с генотипами AG и GG. Недавно Aquilante C.L. с соавт. провели изучение носительства генотипов по новому полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1 на недельные дозы варфарина у 350 пациентов. Оказалось, что недельная доза варфарина у пациентов с генотипом AA была достоверно ниже по сравнению с лицами с генотипами AG и GG ($23,1\pm7$ vs $32,9\pm11$, $p<0,0001$ и $23,1\pm7$ vs $45,6\pm17$, $p<0,0001$, соответственно).

Кроме того, полиморфизм еще одного гена, гена APOE, также может определять дозу варфарина для достижения терапевтического уровня гипокоагуляции (APOE — ген, кодирующий аполипопротеин E (APO-E), локализованный на мембране гепатоцитов и осуществляющий «захват» ими витамина К). Так Kohnke и соавт. в 2005 г. показали, что у носителей аллеля APOE*E4 наблюдается более интенсивный захват гепатоцитами витамина К, поэтому не удивительно, что таким пациентам требовалась большая доза варфарина для достижения терапевтического уровня гипокоагуляции.

Таким образом, изучение полиморфных маркеров генов, изменения в которых обуславливают повышенную чувствительность к непрямым антикоагулянтам (CYP2C9, VKORC1, APOE) является перспективным подходом, позволяющим индивидуализировать терапию непрямыми антикоагулянтами, путем выбора начальной дозы непрямого антикоагулянта и программы контроля за международным нормализованным отношением (МНО) в зависимости от результатов фармакогенетических тестов. Очевидно, что подобный подход позволит снизить частоту кровотечений при применении не прямых антикоагулянтов. Кроме того, можно ожидать появления генетического чипа с помощью которого можно прогнозировать чувствительность пациентов к непрямым антикоагулянтам, что позволит упростить и ускорить получение результатов фармакогенетических тестов и безопасности фармакотерапии непрямыми антикоагулянтами.