

Загорская В.Л.

Клинико-фармакологические аспекты изучения полиморфизма гена VKORC1, кодирующего витамин-к-эпоксидредуктазу.

Актуальность темы. В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные изучению ассоциаций между носительством аллелей различных генов и эффективностью и безопасностью не прямых антикоагулянтов, которые продемонстрировали высокую эффективность в мультицентровых контролируемых исследованиях в плане снижения риска тромбоэмболических осложнений у широко круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Перспективным представляется использование результатов подобных исследований для индивидуализации фармакотерапии непрямыми антикоагулянтами. И если значение полиморфизма CYP2C9 изучено хорошо, то полиморфизм VKORC1, кодирующего молекулу-мишень не прямых антикоагулянтов, изучен недостаточно.

Цель исследования. Проанализировать клинические исследования посвященные изучению ассоциаций между полиморфизмом гена VKORC1 и эффективностью и безопасностью не прямых антикоагулянтов.

Материалы и методы. Было проанализировано 16 исследований, найденных в PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Pager&DB=pubmed>) с 2004 по 2006 год.

Результаты. Наиболее репрезентативные группы пациентов (более 100 человек) были сформированы только в 2 исследованиях: Harrington и соавт. (2005) и D'Andrea и соавт. (2005). В остальных 14 исследованиях включалось небольшое количество пациентов. Harrington и соавт. (2005) наблюдали 820 пациентов, принимающих варфарин, из них у 4 подобранная суточная доза варфарина составляла 25 мг и более. У 3 пациентов равновесная концентрация варфарина в плазме крови была в пределах терапевтического диапазона (0,7-2,3 мг/л). Один пациент оказался гетерозиготным носителем замены G196→A. Кроме того, у пациента выявлена высокая равновесная концентрация варфарина (5,7 мг/л). Эта замена была также выявлена у 2 членов его семьи, которым не назначался данный препарат (авторы не уточняют степень родства). У других пациентов, принимавших варфарин, данная замена найдена не была. Полиморфный маркер G196A представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего VKORC1, гуанина на аденин в положении 196, в результате чего происходит замена в аминокислотной последовательности VKORC1 валина на метионин в положении 66 (Val66Met). Авторы предполагают, что у носителей варианта 196A должна наблюдаться высокая активность витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса, приводящая к кумаринорезистентности. Очевидно, что выявление одного пациента с кумаринорезистентностью, несущего замену G196→A в гене VKORC1, еще не доказывает наличие ассоциации. Поэтому необходимо проведение клинических исследований с участием большего числа больных с кумаринорезистентностью и с изучением фармакокинетики варфарина у этих пациентов. Однако изменения в гене VKORC1 могут приводить не только к повышению подобранных доз варфарина, но и к понижению. D'Andrea

и соавт. (2005) изучали влияние более распространенного полиморфного маркера 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 (интрон 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/сутки. При этом различия оказались статистически достоверными. Rieder и соавт. (2005) из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили 5 главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: группа низких доз варфарина (группа А, включающая гаплотипы H1 и H2) и группа высоких доз варфарина (группа В, включающая гаплотипы H7, H8 и H9). Так у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составила $2,7 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом АВ - $4,9 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом ВВ - $6,2 \pm 0,3$ мг/сутки ($p < 0,001$). 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.

Выводы. Результаты исследований клинического значения полиморфизма гена VKORC1 противоречивы и требуют уточнения в клинических исследованиях с включением репрезентативных групп пациентов.