

Сычев Д.А., Гасанов Н.А., Ташенова А.И.

## **Перспективы фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний**

**Актуальность темы.** Генетические особенности пациенты могут в значительной степени влиять на эффективность и безопасность применяемых лекарственных средств, а их выявление может способствовать индивидуализации фармакотерапии. В тоже время, активность системы биотрансформации и транспортеров является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику лекарственных средств. При этом наиболее генетически полиморфными являются изоферменты цитохрома Р-450 (CYP2C9, CYP2D6) и транспортер гликопротеин-Р (MDR1). Эти структуры принимают участие в фармакокинетики таких широко применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях лекарственных средств как непрямым антикоагулянтов,  $\beta$ -адреноблокаторов и сердечных

гликозидов. Хотя эффективность данных лекарственных средств доказана в мультицентровых контролируемых исследованиях, проблемы безопасности при применении этих лекарственных средств далеки от разрешения. Разработка индивидуализированного подхода к выбору режимов дозирования данных лекарственных средств на основе результатов фармакогенетических исследований позволит снизить частоту нежелательных реакций и расширить их применение в реальной клинической практике.

**Цель исследования.** Оценить клиническое значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материалы и методы результатов.** В исследование было включено 245 больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: ИБС, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, постоянная форма фибрилляции предсердий. Всем больным определялось носительство аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2D6* и *MDR1* методом ПЦР-ПДРФ, ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови. Сопоставляли носительство различных генотипов по аллельным вариантам генов *CYP2C9*, *CYP2D6* и *MDR1* и фармакокинетикой, фармакодинамикой и развитием нежелательных реакций варфарина, метопролола и дигоксина как наиболее часто применяемых лекарственных средств из группы не прямых антикоагулянтов,  $\beta$ -адреноблокаторов и сердечных гликозидов.

**Результаты.** Установлено, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3 чаще развиваются кровотечения и чрезмерная гипокоагуляция при длительном применении, что связано со снижением клиренса варфарина у этой категории пациентов. При этом, выявление носительства аллельного варианта *CYP2C9*\*3 с чувствительностью 44% и специфичностью 89% прогнозирует развитие кровотечений при применении варфарина. Установлено, что у носителей аллельного варианта *CYP2D6*\*4 отмечается снижение интенсивности биотрансформации метопролола, что является причиной «выхода» больных с ХСН на более низкие дозы метопролола (генотип *CYP2D6*\*4/\*4-  $46 \pm 7$  мг/сутки, *CYP2D6*\*1/\*4-  $74 \pm 11$  мг/сутки), при сопоставимой эффективности у больных, не несущих данный аллельный вариант и «вышедших» на высокие дозы препарата ( $104 \pm 12$  мг/сутки). Выявление генотипа *CYP2D6*\*4/\*4 с чувствительностью 43% и специфичностью 96% прогнозирует «выход» пациентов с ХСН на низкие дозы метопролола (менее 50 мг/сутки). Установлено, что у носителей генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* отмечаются высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови ( $1,77 \pm 0,17$ ), что сопровождается высоким риском развития гликозидной интоксикации,  $OR$  (95%  $ID_{OR}$ ) = 8,7 (3,2-23,6). Выявление генотипа *TT* с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки. На основании проведенных исследований были разработаны алгоритмы выбора режимов дозирования варфарина, метопролола и дигоксина в зависимости от результатов фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров.

**Выводы.** Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров является перспективным подходом к индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний для реальной клинической практики.