



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА ПРИ ЕГО ДОЗИРОВАНИИ

В XXI веке в практическое здравоохранение внедряются новые группы лекарственных средств (ЛС). Несмотря на то, что применение лекарств основывается на принципах доказательной медицины, эффективность терапии составляет только 60 % (ВОЗ, 2009). Растет частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В исследованиях многих клиницистов было установлено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови становится слишком высокой и развиваются побочные эффекты, у других концентрация остается слишком низкой и лечение оказывается неэффективным.

Ответ на лекарства зависит от многих факторов (рис. 1), при этом в 50 % зависит от генетических факторов и оставшиеся 50 % распределяются между такими факторами, как пол, возраст, тяжесть основного заболевания, сопутствующие заболевания, состояние печени и почек, совместно применяемые ЛС и БАДы, особенности питания и вредные привычки.

Концентрация ЛС в плазме зависит от процессов всасывания, метаболизма и выведения лекарств из организма. Эти процессы обеспечивают транспортеры и ферменты, активность которых определяется генетическим полиморфизмом, от которого может зависеть индивидуальная чувствительность пациента к тому или иному ЛС (рис. 2).

Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение жизни (Сычев Д.А. «Клиническая фармакогенетика» под ред. проф. Кукеса В.Г. 2004). Их выявление у пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС. Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

Изофермент цитохрома P 450 2C9
Изофермент цитохрома P 450 2C9 (CYP2C9) является главным ферментом метаболизма непрямым антикоагулянтам (варфарина, ацекумарола), многих нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов, пероральных гипогликемических препаратов, фенитоина, флувастатина и др. (Ку-



Рис. 1. Факторы, влияющие на ответ организма при приеме ЛС (Кукес В.Г.)



Рис. 2. Зависимость концентрации ЛС в организме от процессов всасывания, метаболизма и выведения, обусловленные генетическим полиморфизмом (Кукес В.Г.)

кес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты, 2004). Изменение его активности приводит к развитию НЛР или неэффективности проводимой терапии (рис. 3), также на активность ферментов цитохрома влияют ингибиторы и индукторы.

Индукторами CYP2C9 являются рифампин, секобарбитал. Ингибирующим действием обладают все сульфаниламидные антибактериальные препараты, специфическим ингибитором служит сульфафенозол. Есть данные, что экстракт эхинацеи (*Echinacea purpurea*) ингибирует CYP2C9 в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Гидролизированный экстракт сои ингибирует *in vitro* CYP2C9. Совместное применение ЛС-субстратов CYP2C9 с его ингибиторами приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть возникновение НЛР субстратов CYP2C9, вплоть до интоксикации.

Например, совместное применение варфарина с сульфаниламидными препаратами (ингибиторы CYP2C9) приводит к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина. Поэтому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендован строгий контроль международного нормализованного отношения (МНО).

CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. Было замечено, что при применении ЛС-субстратов у части пациентов (медленные метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались НЛР. Генетические исследования показали, что «медленные» метаболизаторы являются носителями «медленных» аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

VKORC1 (эпоксид редуктаза витамина К)

Помимо выявления так называемых быстрых и медленных метаболиза-



Рис. 3. Изменение активности цитохрома P 450 (Кукес В.Г.)

торов на основании определения полиморфизма гена CYP2C9, следует помнить и об индивидуальной, генетически опосредованной чувствительности к варфарину. Эта чувствительность определяется VKORC1. Различные полиморфизмы этого гена могут приводить как к резистентности, так и к повышенной чувствительности к препарату. По данным М.Ю. Гилярова и соавт. (ММА им. Сеченова, РФ), доля лиц, которым требовались значительно более высокие дозы варфарина, достаточно высока и составляет более 30 %, а доля лиц с повышенной чувствительностью к препарату составляет более 20 %. Величина же поддерживающей дозы варфарина у низко- и высокочувствительных пациентов различалась почти в 1,5 раза. Число пациентов со «стандартной» чувствительностью составляет менее 50 %, что делает определение полиморфизма гена VKORC1 актуальным.

Значение полиморфизма генов для индивидуальной терапии непрямыми антикоагулянтами

Подбор индивидуальной дозы варфарина и дальнейшее поддержание необходимого уровня коагуляции достигается при помощи лабораторного контроля терапии. В настоящее время утвердился метод контроля показателя МНО (Kirkwood, 1983). Этот метод основан на доказанной взаимосвязи показателя МНО с эпизодами гипокоагуляции у лиц, принимающих варфарин.

Несмотря на всю точность лабораторного контроля и наличие схем тщательного подбора дозы, главной опасностью при назначении антикоагулянтов непрямого действия остается возможность развития кровотечений. Геморрагии возникают с частотой до 26 %, из них «большие» (т. е. приводящие к смерти, госпита-

лизации или ее продлению), в т. ч. фатальные, – до 4,2 % (Fihn, 1993).

На сегодняшний день описано несколько генетических маркеров, ассоциированных с вариабельностью дозы варфарина, среди которых наибольший вклад (20–30 %) вносят полиморфные варианты гена VKORC1 и активность метаболизма ферментом CYP2C9 (до 15 % изменчивости).

Распространенность аллелей: среди белой европейской популяции полиморфизм CYP2C9*2 встречается в среднем у 12 %, а CYP2C9*3 – у 7–8 % людей. Таким образом, около 40 % населения являются носителями одного или двух полиморфизмов. Среди черной популяции встречаемость этих полиморфизмов иная. Так, полиморфизм CYP2C9*2 встречается в среднем у 3 %, а CYP2C9*3 – у 1,5 % людей. Американские генетики опубликовали данные обшей распространенности различных генотипов среди жителей штата Юта. CYP2C9*2/*3 CC/AA («дитип») найден у 71,4 %; CT/AA – 18,3 %; CC/AC – 9,4 %; CT/AC – 1 %. Различные варианты VKORC1 распределены следующим образом: C/C («дикий тип») – 36,6 %, гетерозиготный вариант полиморфизма C/T – 50,7 %, гомозиготный T/T – 12,7 % (Carlquist J et al). Средняя частота встречаемости гаплогрупп по гену VKORC1 в популяциях: европейцы – A – 0,37, B – 0,58; азиаты – A – 0,89; B – 0,10. Частота встречаемости аллельных вариантов CYP2C9 в российской популяции: CYP2C9*1 – около 80 %; CYP2C9*2 – около 12 %; CYP2C9*3 – около 8 %.

Определение частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, VKORC1 в казахской популяции было показано в работах А.Н. Исаковой и соавт. («Частоты встречаемости полиморфизмов единичного нуклеотида генов CYP2C9, VKORC1, CYP4F2,

GGCX в казахской популяции». Материалы МНПК. Караганда, 2012). Для аллелей CYP2C9*2, CYP2C9*3 встречается только гетерозиготный генотип (wt/m) с частотой 4 % и 6 % соответственно. Частота встречаемости аллельных полиморфизмов гена VKORC1 в казахской популяции характерна для частот встречаемости в азиатских популяциях. Была проведена оценка достоверности различий казахской популяции по регионам (Северный, Северо-восточный и Южный Казахстан). Статистически значимого различия в частоте встречаемости генотипов обнаружено не было ($p > 0,05$). В результате определения частот встречаемости генотипов было установлено, что процент встречаемости людей с «медленным» метаболизмом в казахской популяции довольно высок, т. е. при терапии лекарственными средствами, метаболизируемыми данной группой ферментов (варфарин), необходимо учитывать генотип пациента.

Заключение

Таким образом, генотипирование по CYP2C9 и VKORC1 перед насыщением варфарином может повысить безопасность лечения. Начальная (стартовая) доза варфарина у носителей функционально дефектных аллелей (CYP2C9*2 и CYP2C9*3), а также у носителей генотипа AA VKORC1 должна быть меньше стандартной нагрузочной дозы. В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы выбора начальной дозы варфарина в зависимости от полиморфизмов CYP2C9 и гена VKORC1. В работе И.М. Антонова (М., 2009) проанализирован ряд алгоритмов подбора дозы варфарина. Было показано, что наибольшим коэффициентом детерминации и корреляции с реальной дозой обладал алгоритм В.Ф. Gage. Его применение, по данным И.М. Антонова, позволяет снизить риск чрезмерной гипокоагуляции и частоту кровотечений. Данный алгоритм общедоступен на сайте www.warfarindosing.org и позволяет в режиме онлайн рассчитать целевую недельную дозу варфарина.

Анализ на носительство генетических полиморфизмов гена CYP2C9 и VKORC1 стал доступен в Алматы (TreeGene).

■ Н.К. Дегемерзанова,
врач-лаборант
молекулярно-генетической
лаборатории TreeGene
nazgul@tree-gene.com