

Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии

Буркова Т. В., Гончарова И. А.

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия

Тромбообразование и геморрагические осложнения в отдаленном постоперационном периоде у пациентов, принимающих антикоагулянты, остаются актуальными проблемами современной медицины. В настоящее время самым распространенным антикоагулянтом является варфарин, относящийся к группе антагонистов витамина К. Одной из причин развития патологической реакции на введение терапевтической концентрации препарата может быть индивидуальная особенность метаболизма этого ксенобиотика, детерминированная по соответствующим генам. Обзор литературы показывает, что значительную роль в формировании

осложнений играют гены биотрансформации белков (CYP2C9) и молекулы-мишени (VKORC1). Однако на более точный подбор дозы препарата могут оказывать влияние целый спектр полиморфизмов.

Ключевые слова: фармакогенетика; непрямые антикоагулянты; варфарин; дозирование.

Поступила 21/11–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 89-94

Genetic factors influencing the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy

Burkova T. V., Goncharova I. A.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia

Late postoperative thrombotic and haemorrhagic complications in anticoagulant-treated patients remain one of the key problems of the modern clinical medicine. At present, the most widely used anticoagulant is warfarin, a vitamin K antagonist. One of the reasons for a pathological reaction to the therapeutic concentration of warfarin could be individual features of warfarin metabolism, determined by relevant genes. The literature data suggest that protein-coding CYP2C9 and VKORC1 genes

play an important role in the development of postoperative complications. However, the individual warfarin dosage can be influenced by a wide range of other genetic polymorphisms.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, warfarin, dosage.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 89-94

Болезни органов сердечно-сосудистой системы в последние десятилетия стабильно лидируют в структуре заболеваемости и смертности населения, особенно в экономически развитых странах. У значительной доли пациентов течение заболевания осложняется фибрилляцией предсердий (ФП), требующей длительной (зачастую пожизненной) антикоагулянтной терапии (АКТ). Другая, клинически еще более сложная категория, получающая антикоагулянты непрямого действия, — это больные с протезами клапанов сердца.

Стандартом АКТ, рекомендуемым в современных международных руководствах, является варфарин, эффективность которого убедительно доказана многочисленными исследованиями [25, 34]. По данным экспертов FDA (Food and Drug Administration), использование варфарина в США за 6 лет (1998–2004 гг.) увеличилось на 45%: 31 млн. (11%) жителей США постоянно принимали варфарин [10]. Однако длительный прием варфарина довольно часто — в 10–16% случаев [40] — приводит к развитию геморрагических осложнений, в т.ч. жизнеугрожающих, что обуславливает необходимость регулярного лабораторного контроля за состоянием свертывающей системы крови с помощью измерения Международного нормализованного отношения (МНО). В 2004г в США кровотечения, спровоцированные приемом варфарина,

лидировали среди причин смерти от побочных эффектов (ПЭ) лекарственных препаратов [40]. С другой стороны, недостижение целевого уровня МНО чревато тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО).

«Терапевтический диапазон» МНО варьирует в зависимости от курируемого патологического состояния в пределах 2,0–4,0. Поддержание МНО в «терапевтическом диапазоне е» является важнейшим фактором предупреждения как геморрагических, так и ТЭО. Однако поддержание адекватных значений МНО остается проблемой, несмотря на индивидуальный подбор дозы варфарина. Эмпирическая методика подбора давно и прочно вошла в международные и национальные стандарты [16].

В настоящее время уже не подлежит дискуссии тот факт, что значительную роль в эффективности и безопасности АКТ играет генетическая предрасположенность.

Известен целый спектр генов, продукты которых оказывают влияние на метаболизм варфарина и обуславливают различную чувствительность к препарату [13]. В настоящее время в литературе описаны алгоритмы расчета начальной дозы варфарина на основании результатов фармакогенетического тестирования [3, 23]. Российским больным доступен алгоритм подбора дозы, представленный на электронном ресурсе www.warfarindosing.org [14].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3842) 64–46–50

e-mail: GolubevaT87@rambler.ru

[Буркова Т. В. * — м. н. с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Гончарова И. А. — к. м. н., в. н. с. лаборатории геномной медицины].

В этом алгоритме учтен ряд генетических полиморфизмов, пол, возраст, применение других препаратов, вредные привычки и т.д. Для эффективного подбора дозы пациенту необходимо знать свои полиморфные варианты гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A), гена гамма-глутамил карбоксилазы GGCX (C12970G) и генов цитохрома P450 — CYP4F2 (V433M), CYP2C9*2 (C430T), CYP2C9*3 (A1075C), CYP2C9*5 (C1080G), CYP2C9*6 (818delA) (таблица 1). Применение данной методики позволяет сократить сроки подбора дозы варфарина, увеличить эффективность и снизить риск ПЭ АКТ. Однако эта система не нашла пока широкого применения; вероятно, в связи с недостаточной развитостью генетической диагностики даже в крупных кардиологических центрах страны и, соответственно, недостаточной доступности генетического тестирования основной массе населения.

Следует подчеркнуть, что в практической медицине при генетическом тестировании необходимо учитывать популяционные особенности распространенности выбранных генетических вариантов, а также их вклад в развитие патологического состояния в конкретной популяции.

Например, цитохром р450 (CYP 450) — это большая семья универсальных ферментов организма человека, отвечающих за метаболизм большинства лекарств и других чужеродных органических соединений (ксенобиотиков). Метаболизм многих классов лекарственных средств: антигистаминных препаратов, ингибиторов ретровирусной протеазы, бензодиазепинов, антагонистов кальция (АК) и др., происходит с участием цитохромов. Помимо этого, цитохромы обеспечивают различные физиологические процессы, включая биосинтез стероидов и холестерина, метаболизм жирных кислот и обеспечение кальциевого обмена — гидроксирование витамина D3, составляющее первый этап в образовании кальцитриола [8]. Цитохром CYP2C9 вовлечен в метаболизм фенитоина, толбутамида и варфарина. Структурные нарушения в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего синтез данного цитохрома, изменяют аминокислотную последовательность белка или его третичную структуру и приводят к нарушению ферментативной активности. Сниженная активность цитохрома обуславливает врожденную предрасположенность к интоксикации фенитоином и к изменению ответа на терапию варфарином [7, 11].

Ген CYP2C9 расположен на 10 хромосоме и включает в себя 480 полиморфизмов [41]. Наиболее значимыми являются 4 полиморфизма гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) / (rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910), CYP2C9*5 (C1080G) / (rs28371686), CYP2C9*6 (818delA) / (rs9332131). Аллельные варианты CYP2C9*2, CYP2C9*3 встречаются в европейских популяциях с частотой 11% и 7%, соответственно. Варианты CYP2C9*5 и CYP2C9*6 выявляются только в популяциях афроамериканцев, а также выходцев из Танзании и Бенина с частотой до 2% [26].

Полиморфизм CYP2C9*2 ведет к замене аргинина на цистеин в положении 144 полипептидной цепи, а полиморфизм CYP2C9*3 — к замене изолейцина на лейцин в положении 359 белковой молекулы. Оба полиморфизма характеризуются снижением активности CYP2C9 относительно нормального варианта CYP2C9*1 (C430T) / (rs1799853) [26]. Наличие гомо- или гетерозиготных аллелей полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

характеризуется снижением активности фермента CYP2C9, играющего первостепенную роль в метаболизме и утилизации S-варфарина, до 12% и 5%, соответственно. Таким образом, наличие в генотипе пациента данных аллелей приводит к значительному снижению эффективности выведения препарата из организма, его накоплению и, как следствие, развитию гиперчувствительности к нему [7, 8, 11]. При изучении полиморфных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с мерцательной аритмией было показано, что у носителей данных генотипов отмечается снижение скорости биотрансформации лекарственных препаратов, метаболизируемых данным изоферментом, и повышение их концентрации в плазме крови, что зачастую ведет к кровотечениям [6]. В работе [12] было отмечено, что среди больных с постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан прием непрямым антикоагулянтов, 2,5% являются гомозиготами CYP2C9*3/3, а 22,5% — гетерозиготами CYP2C9*1/3. При этом у носителей данных генотипов риск кровотечений возрастает в 2–3 раза а чрезмерной гипокоагуляции при МНО >4,0 — в 3–4 раза [12].

Полиморфизм CYP2C9*5 ведет к замене аспартата на глутамин в положении 360 полипептидной цепи. Эксперименты [21] показали, что при наличии аллеля G полиморфизма CYP2C9*5 ферментативная активность CYP2C9 снижается в 5–10 раз относительно нормального варианта (CYP2C9*1), что приводит к существенному замедлению метаболизма S-варфарина и других субстратов.

Вариант гена CYP2C9*6 представлен делецией нуклеотидов 818delA, которая приводит к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона и, как следствие, к образованию укороченной неактивной формы CYP2C9. Такой вариант был идентифицирован у афроамериканцев, испытывающих острое токсическое воздействие обычных доз фенитоина, используемого для лечения эпилепсии [39].

CYP4F2 (лейкотриен В4 омега-гидроксилаза 1) — фермент суперсемейства цитохромов P450. В гене CYP4F2, локализованном на 19 хромосоме, насчитывается 437 полиморфизмов [41], но наиболее значимым является миссенс мутация CYP4F2 (V433M) / (rs2108622) (таблица 1). Такой полиморфный вариант гена приводит к аминокислотной замене V433M [36]. Было показано, что данный фермент является витамин K1-оксидазой. У носителей аллели V433M значительно снижена способность метаболизировать витамин K1, что связано со снижением концентрации фермента в печени, поэтому уровень витамина K1 у них стабильно высок, что требует увеличения дозы варфарина [30].

Проведены исследования среди пациентов, лечившихся в связи с тромбозами с применением варфарина в трех независимых медицинских центрах [18]. Результаты исследования показали, что для носителей аллеля T полиморфизма CYP4F2 (V433M) необходимо увеличивать дозу варфарина на 4–12%. Ожидаемая клиническая польза от генотипирования CYP4F2 (V433M) зависит от частоты распространения аллеля T у пациентов различных расовых групп (гр). Частота аллеля T среди представителей азиатских и европейских гр составила ~ 30%, в отличие от 7% у афроамериканцев. Вследствие этого, вклад аллеля T в необходимость корректировки дозы варфарина выше у представителей европейских и азиатских расовых гр. В совокупных ана-

Таблица 1

Гены наследственной предрасположенности к возникновению гемморагических и ТЭО

| Ген | Локализация | Функция белка | Полиморфизм | rs | Частота в европейских популяциях | Эффект |
|--------|-------------|--|-------------|------------|----------------------------------|--|
| CYP2C9 | 10q24 | Цитохром 2C9*2 | C430T | rs1799853 | 7–11% | относительное снижение активности CYP2C9, повышение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [11] |
| | | Цитохром 2C9*3 | A1075C | rs1057910 | | |
| | | Цитохром 2C9*5 | C1080G | rs28371686 | – | |
| | | Цитохром 2C9*6 | 818delA | rs9332131 | | |
| VKORC1 | 16q11.2 | субъединица I комплекса эпоксид-редуктазы витамина К | G-1639A | rs9934438 | 34–40% | понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [5] |
| CYP4F2 | 19q | лейкотриен В4 омега-гидроксилаза I | V433M | rs2108622 | 30% | понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [36] |
| GGCX | 14q | Гамма-глутамил карбоксилаза | C12970G | rs11676382 | 11% | понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [33] |

лизах пациенты, имеющие генотип ТТ нуждались в увеличении дозы варфарина на 1 мг/сут в отличие от пациентов, имеющих генотип СС [18].

Комплекс витамин К-эпоксидредуктаза (VKORC) состоит из нескольких субъединиц. Чувствительность к варфарину связана, прежде всего, с субъединицей I (VKORC1), представляющей собой небольшой трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Генетические полиморфизмы могут изменять средство молекулы VKORC1 к варфарину, влияя на его эффективную дозу [32]. Ген VKORC1 локализован на 16 хромосоме (16q11.2). В настоящее время известны 10 различных полиморфизмов, в той или иной степени влияющих на чувствительность к варфарину, которые расположены в некодирующем регионе гена [41]. Некоторые из них сцеплены между собой в гаплотип, что позволяет генотипировать только один полиморфизм гаплотипа для выделения гр пациентов с различной чувствительностью к препарату [20]. Наиболее значимым является полиморфизм VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231).

Полиморфизм гена VKORC1 (G-1639A) объясняет до 30% вариаций дозы между пациентами. Существуют два основных гаплотипа: низко-дозовый гаплотип гр (А) – генотип GG, и высоко-дозовый гаплотип гр (В) – генотип AA. Было показано, что индивидуальная дозировка варфарина для генотипов А/А, А/В и В/В равна 2,7±0,2; 4,9±0,2 и 6,2±0,3 мг/сут., соответственно. Частоты полиморфных вариантов гена VKORC1 объясняют, почему афроамериканцы в среднем относительно устойчивы к действию варфарина (высокая доля гр гаплотипов гр В), в то время как азиаты, как правило, более чувствительны (высокая доля гаплотипов гр А). Частота распространения гр А в европейской популяции – 34–40% (гомозиготы А/А – 10%) [5].

Витамин К является необходимым кофактором активации факторов гемостаза II, VII, IX и X, а также белков С, S и Z посредством карбоксилирования остатков гамма-глутаминовой кислоты в полипептидных цепях этих белков. Эту функцию выполняет гамма-глутамил карбоксилаза (GGCX) – мембранный белок эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи,

который является одним из ключевых участников регуляции процесса тромбообразования. В ходе реакции карбоксилирования гамма-глутамил карбоксилаза использует витамин К-гидрохинон, активную форму витамина К1 (К1Н2), преобразуя его в витамин К-эпоксид (КО), который впоследствии снова восстанавливается под действием комплекса эпоксид редуктазы витамина К (VKORC1) до активной формы К1Н2. Было идентифицировано 37 однонуклеотидных замен в гене GGCX, из которых одна значимая – GGCX (C12970G) / (rs11676382), была выявлена в интроне 14 хромосомы [33]. Распространенность аллеля G у европейцев достигает 11%. Как показали исследования, проведенные при участии 186 европейцев, получавших тромботерапию с использованием варфарина, данный полиморфизм объяснял ~2% вариаций дозировки препарата. Более позднее исследование, охватившее 985 европейцев, получавших терапию варфарином в различных медицинских центрах, показало, что такой полиморфизм является значимым прогностическим фактором, определяющим ошибочную дозировку варфарина, и коррелирует с 6,1%-снижением дозы варфарина на каждый G аллель [28].

Необходимо отметить, однако, что большинство формул расчета дозы варфарина, использующих генетические данные, учитывают лишь полиморфизмы генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и VKORC1. Этим, по-видимому, можно объяснить довольно высокую (~30%) частоту «выпадения» пациентов из терапевтического диапазона МНО даже при фармакогенетическом подборе дозы [14, 15]. Европейская электронная система дозирования варфарина www.warfarindosing.org учитывает, помимо вышеназванных, полиморфизмы CYP2C9*5, CYP2C9*6, а также полиморфизмы генов GGCX и CYP4F2.

Необходимо помнить, что снижение МНО <2,0 не менее опасно, чем гипокоагуляция >4,0, в особенности для пациентов со склонностью к тромбообразованию. По-видимому, в алгоритмы генетического тестирования должны быть включены полиморфные варианты генов, обуславливающие развитие наследственной тромбофи-

лии — с целью выявления пациентов, имеющих повышенный риск тромбозов даже на фоне АКТ.

Известно, что значительная роль в развитии тромбофилии принадлежит наследственным дефектам функционирования системы гемостаза. К ним относят полиморфизмы генов: V фактора свертывания крови — мутация Лейдена FV (G1691A) / (rs6025) и FV (A4070G) / (rs1800595); коагуляционного фактора VII — F7 (G10976A) / (rs6046); метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (C677T) / (rs1801133); рецептора тромбоцитов — ITGB3 (T1531C) / (rs5918); интегрин-альфа-2, гликопротеин 1a тромбоцитов — MMRN1 (C807T) / (rs1126643); ингибитора активатора плазминогена — SERPINE1 (5G-6754G) / (rs1799768).

Фактор V синтезируют гепатоциты и мегакариоциты. Для выполнения своей функции он должен быть активирован и в составе протромбиназного комплекса вместе с фактором Ха участвовать в синтезе тромбина. В гене фактора V насчитывается 762 полиморфизма, но наиболее значимыми являются FV (G1691A) / (rs6025) — мутация Лейдена и FV (A4070G) / (rs1800595).

Мутация Лейдена затрагивает 1691-й нуклеотид в экзоне 10 хромосомы 1, где происходит замена гуанина на цитозин. Это приводит к изменению в аминокислотной последовательности белка — к замене в 506 позиции аргинина на глутамин. Измененный таким образом фактор V устойчив к разрушению протеином С, который является естественным антикоагулянтом. Таким образом, постоянная циркуляция активированного фактора V свертываемости крови приводит к неконтролируемому синтезу тромбина и формированию тромбов [19]. Мутацию Лейдена выявляют у 3–7% жителей европейских стран. По данным ряда авторов, носительство аллеля А увеличивает риск развития тромбоза в 3,23 раза [17].

Второй полиморфизм FV (A4070G) / (rs1800595) V фактора свертывания находится в высокоповторяющейся области 13-го экзона, состоящей из 13 tandemных 27-членных повторов, и затрагивает 20-й нуклеотид 16-го повтора. Наличие аллеля G (R2-аллель) приводит к дефициту V фактора и вносит вклад в устойчивость к активированному протеину С, определяет присутствие большого количества тромбогенных изоформ V фактора в плазме. Увеличивает риск развития тромбоза, особенно в сочетании с мутацией FV 506 и FII. Полиморфизм встречается в Европейских популяциях с частотой до 15% [22].

Фактор VII синтезируется в печени и секретируется в виде гликопротеина, состоящего из одной пептидной цепочки с молекулярной массой 48 кДа. Подобно остальным витамин К-зависимым зимогенам фактор VII имеет Gla-домен, каталитический домен и домены, подобные эпидермальному фактору роста. Посттрансляционное модифицирование фактора VII происходит под действием фермента гамма-карбоксилазы в присутствии активной формы витамина К. В результате этой реакции витамин К превращается в неактивную окисленную форму КО. Обратное превращение неактивной формы витамина К в активную происходит под действием фермента витамин-К-эпоксид-редуктазы (VKOR, vitamin K oxoreductase). При дефиците витамина К и при снижении активности VKOR нарушается карбоксилирование всех витамин К-зависимых факторов свертывающей и противосвертывающей системы, что резко нарушает их функционирование, поскольку Gla-домен отвечает за взаимодействие факторов свертывания крови с фосфолипидами мембран [29].

Ген F7 фактора VII расположен на длинном плече 13-й хромосомы (13q34), недалеко от гена фактора X. В гене насчитывается 323 полиморфизма [41]. В Европейской популяции частота полиморфизма F7 (G10976A) / (rs6046) достигает 20% [35]. Вариант (G10976A) / (rs6046) приводит к понижению экспрессии гена фактора VII, вследствие этого содержание FVII в крови снижается при гетеро- и гомозиготном носительстве на 25% и 30%, соответственно [2]. Аллель А полиморфного варианта 10976 G/A является протективным фактором в патогенезе тромбофилии. У носителей данного аллеля риск развития тромбоза снижен в 1,7 раза [35].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат — активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее — S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Дефицит фермента MTHFR приводит к избыточному накоплению гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия является самостоятельным фактором тромбофилии [37].

Ген MTHFR локализован на хромосоме 1p36.3. Известно 225 полиморфизмов этого гена, нарушающих функцию фермента [41]. Наиболее изученным является вариант MTHFR (C677T) / (rs1801133), в котором цитозин (C) в позиции 677 заменен тимидином (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип T/T), отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента до ~ 35% от среднего значения. Распространенность аллеля T у европейцев составляет 32,5% [24].

Гликопротеин (GP) IIb/IIIa — основной рецептор тромбоцитов, участвующий в процессе агрегации, является типичным представителем семейства интегринов, состоит из двух субъединиц — IIb (молекулярная масса — 136 кДа) и IIIa (92 кДа). Субъединицы нековалентно связаны друг с другом, для сохранения гетеродимерной структуры необходим кальций. GP IIb/IIIa — самые распространенные рецепторы тромбоцитов, на поверхности одного тромбоцита имеется от 50 тыс. до 80 тыс. рецепторов. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что приводит к быстрой агрегации тромбоцитов на поврежденной поверхности [1]. Ген интегрин V3 ITGB3 локализован в длинном плече 17 хромосомы, имеет 14 экзонов. В гене насчитывается 672 полиморфизма, но наиболее значимым является полиморфизм V3 ITGB3 (T1531C) / (rs5918). Этот маркер представляет собой точечную замену остатка тимидина на остаток цитозина в положении 1531 нуклеотидной последовательности (экзон 2), что приводит к аминокислотной замене лейцина (аллель PL (A1)) на пролин (аллель PL (A2)) в положении 33 аминокислотной последовательности и конформационным изменениям молекулы GP IIIa. Это способствует усилению агрегации тромбоцитов [4]. У носителей аллеля PL (A2) риск развития тромбоза выше в 1,3 раза [31]. Частота выявления аллеля PL (A2) среди представителей европейской расы, по данным различных исследований, составляет от 15% до 30%, гомозиготное носительство отмечено в 2% случаев [9].

Комплекс GPIa/IIa (интегрин $\alpha 2/\beta 1$) играет основную роль при адгезии тромбоцитов как к фибриллярному (тип I или III), так и к нефибриллярному (тип II или IV) коллагену. GPIa является $\alpha 2$ -цепью с массой 165 кДа, а GPIIa — $\beta 1$ — цепью с массой 145 кДа. Плотность этого рецептора на внешней мембране тромбоцитов по сравнению с другими низка и составляет от 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Однако даже в норме количество гетеродимера на мембране тромбоцитов может сильно варьировать, что коррелирует со способностью тромбоцитов связываться с коллагеном [27]. Ген MMRN1 локализован на пятой хромосоме и кодирует α -цепь интегринов, мембранных гетеродимерных гликопротеинов. Генетические варианты гена MMRN1 могут приводить к изменению кинетики адгезии тромбоцитов. В гене MMRN1 насчитывается 1735 полиморфизмов, но наиболее исследованным является вариант MMRN1 (C807T) / (rs 1126643). Частота — этого полиморфизма у европейцев достигает 50%. Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, влияет на количество экспрессируемого GPIa. Известно, что 807T вариант гена MMRN1 ассоциирован с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов, в результате чего увеличивается риск тромбоза [31].

Белок PAI-1 — один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 ингибирует тканевую и урокиназный активаторы плазминогена. Ген SERPINE1 кодирует белок-ингибитор активатора плазминогена, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза. Ген расположен в промоторной зоне на 7 хромосоме (7q21.3-q22). В гене насчитывается 300 полиморфизмов, но наиболее значимым является вариант SERPINE1 (5G-6754G) / (rs 1799768) [38]. Наличие четырех гуаниновых оснований вместо пяти

приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI-1 в крови. Следовательно, тромболитическая система ингибирована, и риск тромбообразования возрастает. Гомозиготный вариант 4G полиморфизма —6754G/5G является фактором риска развития тромбозов и инфаркта миокарда. Распространенность гомозиготной формы данного варианта в европеоидных популяциях составляет 5–8% [24].

Таким образом, эффективность и безопасность АКТ в значительной мере обусловлена генетическими факторами. Как показали многочисленные исследования, фармакогенетический подход позволяет более быстро и точно подобрать адекватную дозу варфарина. Учитывая разнонаправленность действия метаболитов в системе «антикоагулянт-гемостаз», точность подбора должна быть тем выше, чем больше факторов учтено алгоритмом. Однако эффективность существующих фармакогенетических систем подбора дозы может варьировать в зависимости от распространенности тех или иных генотипов в различных популяциях, а также при воздействии сопутствующих факторов — например, генетической предрасположенности к тромбофилиям.

В связи с этим, для практического здравоохранения как можно скорее должен быть разработан и внедрен алгоритм генетического тестирования, включающий стандартный фармакогенетический подбор дозы варфарина; лучшим из них в настоящее время является, по-видимому, система, предлагаемая www.warfarindosing.org. Для пациентов с частыми выраженными колебаниями МНО, имеющих тромбозы различных локализаций в анамнезе, а также при появлении клинических осложнений АКТ необходимо разрабатывать дополнительные фармакогенетические алгоритмы.

Литература

1. Andreeva EN, Jarovaja IS, Uzhegova ZhA. Experience of using regulon — Low-dose estrogen-progestin drug in normogonadotropny amenorrhea in adolescent girls. Russian Journal of obstetrician 2004; 4, 3: 48–50. Russian (Андреева Е.Н., Яровая И.С., Ужегова Ж.А. Опыт применения регулона — низкодозированного эстроген-гестагенного препарата при нормогонадотропной аменорее у девушек-подростков. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 4, 3: 48–50).
2. Baranov VS. Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. Spb.: Publishing House of the H-L. 2009: 528 pages. Russian (Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л 2009; 528 с).
3. Giljarov MJu, Generozov JeV, Magomadova MU, et al. Factors affecting the dose of warfarin in patients with atrial fibrillation. Cardiology 2008; 5: 65–8. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология 2008; 5: 65–8).
4. Grigor'eva NJu, Radzinskij VE, Sokolova SL, et al. The role of the PLA GPIIa gene polymorphism in the development of uterine fibroids, adenomyosis, and combinations thereof. Herald PFUR 2002, 1: 17–25. Russian (Григорьева Н.Ю., Радзинский В.Е., Соколова С.Л. и др. Роль PLA полиморфизма гена GPIIa в развитии миомы матки, аденомиоза и их сочетания. Вестник РУДН 2002; 1: 17–25).
5. Zagorskaja VL, Kukes VG, Bajdak DV. Genetic aspects of antikoagulyaita warfarin in patients with cardiovascular disease. Proceedings of the XI International Symposium on "New Technologies in Rehabilitation Medicine and Health Resort" 2006: 40–1. Russian (Загорская В.Л., Кукес В.Г., Байдак Д.В. Генетические аспекты применения антикоагулянта варфарина у больных с сердечнососудистой патологией. Материалы XI
- Международного симпозиума «Новые технологии восстановительной медицины и курортологии» 2006: 40–1).
6. Kukes VG. Drug Metabolism: clinical and pharmacological aspects. M: Reafarm 2004: 18–27, 40–7. Russian (Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М: Реафарм 2004: 18–27, 40–7).
7. Miheeva JuA, Kropacheva ES, Ignat'ev IV, et al. Ignat'ev I.V. et al. Polymorphism of cytochrome R4502S9 (CYP2C9) and safety of warfarin therapy. Cardiology 2008, 3: 77–83. Russian (Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Игнатьев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома R4502S9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология 2008; 3: 77–83).
8. Panchenko EP, Miheeva JuA, Sychev DA, et al. A new approach to improving the safety of treatment with warfarin (pharmacogenetic research results). Heart J 2008; 2, 3: 38–44. Russian (Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. и др. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). Кардиологический вестник 2008; 2, 3: 38–44).
9. Radzinskij VE, Itkes AV, Ordijanc IM, et al. Genetic determinants of hyperplastic diseases of the reproductive system. Journal of Obstetrics and Female Diseases 2002, 3: 25–7. Russian (Радзинский В.Е., Иткес А.В., Ордианц И.М. и др. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы. Журнал акушерства и женских болезней 2002; 3: 25–7).
10. Rychkov AJu. Antikoagulyjanty pri fibrilljacji predserdij. Anticoagulation in atrial fibrillation. Herald arrhythmology 2008, 50: 46–9. Russian (Рычков А.Ю. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 50: 46–9).

11. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allelic variants of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 gene cytochrome CYP2C9 in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulation therapy with warfarin. *Ros cardiology J* 2004; 6: 24–31. Russian (Сироткина О. В., Улитина А. С., Тараскина А. Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *РКЖ* 2004; 6: 24–31).
12. Stasjak EV, Sychev DA, Ignat'ev IV, et al. The frequency of the polymorphic allele CYP2C9*3 patients with permanent atrial fibrillation, which showed chronic administration of indirect anticoagulants. *International Conference "Clinical trials of drugs"*, 4th: Materials. M. 2004: 245–6. Russian (Стасьяк Е. В., Сычев Д. А., Игнатьев И. В. и др. Частота полиморфного аллеля CYP2C9*3 у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан постоянный прием непрямых антикоагулянтов. *Международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств»*, 4-я: Материалы. М. 2004: 245–6).
13. Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, et al. Warfarin dosing algorithms, based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity to optimize pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007, 2: 59–66. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Загребина С. В., Н. А. и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. *РФК* 2007; 2: 59–66).
14. Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, et al. Which of warfarin dosing algorithms based on the results of pharmacogenetic testing, suitable Russian patients. *Cardiology* 2010; 50 (4): 35–8. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Кропачева Е. С. и др. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам. *Кардиология* 2010; 50 (4): 35–8).
15. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563–70.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. *Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. Chest 2008; 133: 160–98.
17. Bezemer ID, Bare LA, Doggen JM, et al. Gene Variants Associated With Deep Vein Thrombosis. *JAMA* 2008; 299: 1306–14.
18. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111 (8): 4106–12.
19. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 90: 1004–8.
20. Dumas TE, Hawke RL, Lee CR. Warfarin Dosing and the Promise of Pharmacogenomics. *Current Clinical Pharmacology* 2007; 2: 11–21.
21. Foti RS, Dickmann LJ, Davis JA, et al. Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements. *Xenobiotica* 2008; 38 (3): 264–80.
22. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369–84.
23. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 326–31.
24. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009; 102: 360–70.
25. Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 2: 230–68.
26. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287 (13): 1690–8.
27. Jacquelin B, Tarantino M, Kritzik M, et al. Allele-dependent transcriptional regulation of the human integrin $\alpha 2$ gene. *Blood* 2001; 97: 1721–6.
28. King CR, Deych E, Milligan P, et al. Gamma-glutamyl carboxylase and its influence on warfarin dose. *Thromb Haemost* 2010; 104 (4): 750–4.
29. Knuimana MW, Folsomb AR, Chambless LE, et al. Wue Association of Hemostatic Variables with MRI-Detected Cerebral Abnormalities: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Neuroepidemiology. *JAMA* 2001; 20: 96–104.
30. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. Received January 2009; 75 (6): 1337–46.
31. Pellitero S, Reverter JL, Tassies D, et al. Polymorphisms in platelet glycoproteins Ia and IIIa are associated with arterial thrombosis and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Thromb Haemost* 2010; 103: 630–7.
32. Rieder MG. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285–93.
33. Rieder MG, Reiner AP, Rettie AE. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) tagSNPs have limited utility for predicting warfarin maintenance dose. *Thromb Haemost* 2007; 5 (11): 2227–34.
34. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 593–629.
35. Shanker J, Perumal G, Maitra A, et al. Genotype–phenotype relationship of F7 R353Q polymorphism and plasma factor VII coagulant activity in Asian Indian families predisposed to coronary artery disease. *J Genet* 2009; 88: 291–7.
36. Stec DE, Roman RJ, Flasch A, et al. Functional polymorphism in human CYP4F2 decreases 20-HETE production. *Physiol Genomics. Physiol Genomics* 2007; 30: 74–81.
37. Trifonova E, Spiridonova M, Stepanov V. Genetic diversity and structure of linkage disequilibrium in the *MTHFR* locus. *European Human Genetic Conference May 31 — June 3, Barcelona. Spain. Eur J Hum Genet* 2008; 16 (2): 323.
38. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Plasminogen activator inhibitor-14G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2007; 18: 497–504.
39. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. P4502C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20 (4): 277–81.
40. Wysowski DK, Parivash Nourjah, Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. *MED, MBA (REPRINTED) ARCH INTERN MED* 2007; 167, 13: 1414–9.
41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>