

УДК [517.191 : 615.273.52] : 616.126.3

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К КРОВОТОЧИВОСТИ ПРИ ПРИЕМЕ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

© 2010 В. И. Кириллов¹, Т. В. Павлова^{2,3}, С. А. Шавкунов¹

¹ ММУ МСЧ № 2 г. Самары

² Самарский государственный медицинский университет

³ Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Поступила в редакцию 14.07.2010

В работе представлены данные по выявлению полиморфизмов гена цитохрома P450 изофермента CYP2C9 у пациентов с искусственными клапанами сердца и геморрагическими осложнениями на фоне антикоагуляционной терапии варфарином.

Ключевые слова: геморрагические осложнения, генетическая предрасположенность, аллельные варианты гена цитохрома CYP2C9, антикоагуляционная терапия, антагонисты витамина К.

Развитие диагностики и лечения тромбозов и тромбоемболий сосудов различных органов, внедрение в медицинскую практику некоторых агрессивных хирургических и терапевтических методов лечения увеличивает число больных, которым постоянно или в течение длительного времени необходимо принимать препараты, снижающие свертываемость крови, и в первую очередь – антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К).

За рубежом, и особенно в Северной Америке, варфарин является наиболее часто назначаемым антагонистом витамина К.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показали, что антикоагулянты непрямого действия (АНД) существенно снижают вероятность развития тромботических осложнений и предупреждают их рецидивирование. В других странах также назначаются аценокумарол, анисиндион, диккумарол и фенпрокумон.

И хотя период полувыведения и относительная активность этих лекарственных препаратов различаются, их химическая структура, механизм действия и необходимость в мониторинге аналогичны варфарину.

При пероральном поступлении варфарин полностью абсорбируется, и затем 99% его количества связывается с альбумином плазмы. Свободный варфарин, поступивший в печень, мета-

болизируется комплексом цитохромов P450 (CYP2C9). Коммерчески доступный варфарин (кумадин и другие) представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров, каждый из которых имеет свой собственный путь метаболизма. S-энантиомер превращается в 6- и 7-гидроксиварфарин с помощью CYP2C9 и в конце концов выделяется с желчью, в то время как R-энантиомер метаболизируется CYP1A1, CYP1A2 и CYP3A4 до неактивного спирта, который выделяется с мочой. S-энантиомер оказывает значительно более выраженное блокирующее влияние на регенерацию восстановленной формы витамина К, воздействуя таким образом через витамин К-зависимое карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты на коагуляционные факторы II, VII, IX и X. Несмотря на то что варфарин ингибирует также синтез антикоагулянтных протеинов C, S и Z, его основной фармакологический эффект заключается в ингибировании синтеза функционально активных факторов свертывания.

Известно, что существует индивидуальная чувствительность к варфарину, которая обусловлена, в частности, полиморфизмом гена P450 CYP2C9 – ключевого фермента, метаболизирующего варфарин, а точнее, его S-энантиомера, в организме человека. Каталитическая активность этого фермента является решающим фактором, определяющим концентрацию варфарина в крови (Howard L. [et al.], 2005). Установлено, что мутация C416T в 3-й экзоне, приводящая к аминокислотной замене Arg144Cys (*2-я аллель), и мутация C1061A в 7-й экзоне, приводящая к аминокислотной замене Phe359Leu (*3-я аллель), вызывают снижение скорости метаболизма варфарина, повышение

Кириллов Валерий Иванович, кандидат медицинских наук, главный врач.

Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии.
E-mail: info@samsmu.ru.

Шавкунов Сергей Александрович, заведующий лабораторией генодиагностики инфекционных заболеваний.

его концентрации в крови, что способствует многократному увеличению вероятности возникновения кровотечения. Эти аллельные варианты характерны в основном для представителей белой расы (Schwarz U.I., 2003). По мнению многих исследователей, определение данных полиморфизмов полезно для оценки возможного ответа на антикоагулянтную терапию (Adcock D. M. [et al.], 2004, Sanderson S. [et al.], 2005).

У пациентов кардиохирургического отделения Самарского областного клинического кардиологического диспансера (СОККД), прооперированных по поводу пороков сердца, применение варфарина началось в 2003 году. Уже в первые месяцы применения этого препарата были отмечены геморрагические осложнения у ряда пациентов. Это были и минимальные проявления кровоточивости, и более серьезные осложнения, опасные для жизни, вплоть до кровоизлияния в головной мозг.

Каждый случай кровоточивости анализировался на врачебных конференциях. Неоднократно удавалось выявить неадекватный контроль за выраженностью действия антикоагулянта после выписки пациента из СОККД, погрешности в диете, совместный прием с некоторыми медикаментами, потенцирующими действие варфарина. Однако у части пациентов в 2003 - 2004 гг. факторы, способствующие развитию геморрагических осложнений, выявлены не были, и пациенты были переведены на прием фенилина.

Целью настоящего исследования была попытка ретроспективного анализа распространенности мутантных аллелей гена CYP2C9 у пациентов, имевших геморрагические осложнения на фоне приема варфарина.

Материал и метод. Исследованию подвергались образцы крови пациентов, имевших геморрагические осложнения на фоне приема варфарина. Определения аллельных вариантов гена

CYP2C9 (CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3) проводили с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, с последующей детекцией методом электрофореза в агарозном геле. Использовались тест системы для диагностики SNP производства НПФ "Литех". Геномная ДНК выделялась с помощью реагента "ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ". Исследования проводились на базе лаборатории генодиагностики инфекционных заболеваний ММУ МСЧ №2 г. Самара.

Удалось провести генетическое обследование 21 пациента. Полученные результаты представлены в таблице

Таким образом, у 71,4% обследованных пациентов были выявлены мутации, предрасполагающие к повышенной чувствительности к действию варфарина.

Распространенность аллельных полиморфизмов цитохрома CYP 2C9 достаточно высока. По данным зарубежных исследователей (Tabrizi A.R.[et al]) частота выявляемости варианта CYP2C9*2 составляла 15,7%, а CYP2C9*3 – 15%.

Популяционные исследования проведенные в Санкт-Петербурге показали, что аллель CYP2C9*1 встречалась 82.66 % случаев, а CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в 11.11 и 6.32%,соответственно.

Выявленная нами высокая частота встречаемости "медленных" аллелей цитохрома CYP 2C9 у пациентов, имевших геморрагические осложнения на фоне приема варфарина, в несколько раз превышает характерные для российской популяции значения. Это свидетельствует о тесной связи генотипа с риском геморрагических осложнений и подтверждает целесообразность проведения предварительного генотипирования перед назначением антикоагулянтов непрямого действия (Wu A. H., 2007).

Таблица. Результаты генетического обследования

Аллели гена CYP2C9 SNP полиморфизм	Число носителей (n=21)	Частота генотипа, %
CYP2C9*1/*1 Wild-type	6	28,6
CYP2C9*1/*2 C416T	11	52,4
CYP2C9*1/*3 A1061C	4	19
Итого	21	100

ВЫВОДЫ

1. У 71,4% пациентов с геморрагическими осложнениями на фоне приема варфарина были выявлены генные полиморфизмы CYP2C9, предрасполагающие к повышенной чувствительности к действию варфарина.

2. Назначение варфарина без учета генотипа пациента может привести к передозировке и развитию геморрагических осложнений, что снижает эффективность и безопасность терапии. Учитывая широкие показания к применению этого препарата в кардиологии, можно считать необходимым внедрение в клиническую практику метода идентификации мутантных аллелей до начала терапии варфарином, что позволит не только оптимизировать процесс подбора дозы препарата, но и избежать геморрагических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническое значение аллельных вариантов гена цитохрома CYP2C9 для антикоагуляционной терапии варфарином / О. В. Сироткина [и др.] // Кардиология. 2005. №4. С. 61-63.
2. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation / D.M. Adcock [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. 2004. Vol. 128. P. 1360-1363.
3. Howard L. Hematological Pharmacogenetics // Pharmacogenetics, New York. 2005. P. 111-128.
4. CYP2C9 gene variants, drug dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Genet Med. 2005. Vol. 7. P. 97-104.
5. Schwarz U.I. Clinical relevans of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene // Eur. J. Clin. Invest. 2003. Vol. 33. P. 23-30.
6. Wu A.H. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms // Pharmacogenomics. 2007. Vol. 8. P. 851-861.

GENETIC PREDISPOSITION TO BLEEDING UPON WARFARIN UPTAKE IN PATIENTS WITH ARTIFICIAL CARDIAC VALVES

© 2010 V.I. Kirillov¹, T.V. Pavlova^{2,3}, S.A. Shavkunov¹

¹ Hospital № 2, Samara

² Samara State Medical University

³ Samara Regional Clinical Cardiologic Dispensary

The present work presents the data on polymorphisms revelation in the gene of cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9 in patients with artificial cardiac valves and haemorrhagic complications with underlying anticoagulatory warfarin therapy.

Key words: haemorrhagic complications, genetic disposition, allelic variants of the cytochrome CYP2C9 gene, anticoagulatory therapy, vitamin K antagonists.

Valery Kirillov, the Candidate of Medical Sciences, the Head Physician.

Tatyana Pavlova, the Doctor of Medical Sciences, the Senior Lecturer of Faculty of Fardiology and Cardiac Surgery.

E-mail: info@samsmu.ru.

Sergey Shavkunov, Managing Laboratory Gene Diagnostics of Infectious Diseases