

Фармакогенетика варфарина и клопидогрела по данным реестра пациентов Уральского федерального округа

Барышникова И. Н.¹, Шамина О. М.^{1,2}, Кетова Г. Г.^{1,2}

¹ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² – Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Ключевые слова: фармакогенетика; полиморфизм генов; анти тромботическая терапия; реестр пациентов

Для цитирования:

Барышникова И. Н., Шамина О. М., Кетова Г. Г. Фармакогенетика варфарина и клопидогрела по данным реестра пациентов Уральского федерального округа. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):9–10. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-9-10>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Актуальной проблемой современной медицины является неэффективность стандартизированных схем анти тромботической терапии у некоторых пациентов с развитием рецидивирующих тромбозов или кровотечений. В большинстве случаев, это связано с резистентностью либо с повышенной чувствительностью пациента к определённым анти тромботическим препаратам. Перспективным направлением для оптимизации анти тромботической терапии у пациентов является фармакогенетическое типирование, учитывающее сочетанную патологию, а также приём других лекарственных препаратов.

Ряд зарубежных исследователей продемонстрировали, что полиморфизм *ABCBI* C3435T и полиморфный генотип 1*/2*, 1*/3*, 2*/2*, 2*/3*, 3*/3* *CYP2C19* ассоциированы с замедлением трансформации клопидогрела, а следовательно высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных инфарктов миокарда, тромбозов стента и летальных исходов). Полиморфный генотип 1*/17* и 17*/17* *CYP2C19*, кодирующий образование фермента с усиленной функцией, способствует ускорению метаболизма клопидогрела и соответственно увеличивает риск геморрагических осложнений [1]. Для подбора дозы варфарина наибольшее значение имеет полиморфизмы в двух генах *VKORC1* и *CYP2C9*. Существуют два основных гаплотипа *VKORC1*: низко-дозовый гаплотип группы А и высоко-дозовый гаплотип группы В [1, 2]. Согласно некоторым исследованиям при полиморфизме гена *CYP2C9**3 снижен клиренс S-варфарина, соответственно у данной категории пациентов повышен риск кровотечений и требуется снижение суточной дозы варфарина [3].

Однако результаты метаанализов, выполненных на европейской и американской популяциях некорректно экстраполировать на российскую популяцию. Для оптимизации анти тромботической терапии и персонализированного подхода требуется проведение фармакогенетических исследований непосредственно на Российской популяции.

Цель

Провести анализ полиморфизма генов, ассоциированных с высокой чувствительностью и резистентностью к анти тромботической терапии варфарином и клопидогрелем, у пациентов Уральского Федерального округа.

Материалы и методы

За период с 2013 года по 2021 год в центре Персонализированной медицины Клиники ЮУГМУ (г. Челябинск) для оптимизации анти тромботической терапии фармакогенетическое типирование с подбором индивидуальной дозы варфарина выполнено 164 пациентам, фармакогенетическое тестирование чувствительности к клопидогрелу — 356 пациентам.

На основании данных фармакогенетического типирования создан реестр фармакогенетики варфарина и клопидогрела по Уральскому Федеральному округу, включающий в настоящее время 520 человек. Все пациенты, включённые в реестр, являются коренными жителями Уральского Федерального округа.

Фармакогенетическое типирование на подбор дозы варфарина проводилось согласно рекомендациям Международного консорциума фармакогенетики варфарина [1, 4]. У пациентов определяли полиморфизм генов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1*, *CYP4F2*.

При фармакогенетическом тестировании чувствительности к клопидогрелу выявлялись замены одиночных нуклеотидов SNPs в генах, кодирующих ферменты ABCB1 и CYP2C19 [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel.

Результаты

В группе пациентов, которым проведено фармакогенетическое типирование на подбор дозы варфарина, средний возраст пациентов составил $64 \pm 11,6$ лет. По половому составу: мужчин — 69 чел. (42,1 %), женщин — 95 чел. (57,9 %). Полиморфизм *CYP2C9*2* встречался у 31 чел. (18,9 %), при этом гетерозиготы СТ — 30 чел. (18,3 %), гомозиготы ТТ — 1 чел. (0,6 %). Полиморфизм *CYP2C9*3* у 26 чел. (15,85 %) — все гетерозиготы АС. Полиморфизм *VKORC1* встречался у 105 чел. (64,1 %), при этом гетерозиготы GA — 68 чел. (41,5 %), гомозиготы AA — 37 чел. (22,6 %). Гомозиготы *VKORC1* GG встречались у 59 чел. (35,9 %). Полиморфизм *CYP4F2* встречался всего в 61 случае (37,2 %), гетерозиготы СТ — 53 чел. (32,3 %), гомозиготы ТТ — 8 чел. (4,9 %). Аллели *CYP2C9* 1*/2* встречались в 15,3% случаев, *CYP2C9* 2*/3* — 2,4 % случаев, *CYP2C9* 1*/3* — 15,3 % случаев.

В группе пациентов, которым выполнено фармакогенетическое тестирование чувствительности к клопидогрелу, средний возраст пациентов составил 58 ± 13 лет. По половому составу: мужчин — 162 чел. (45,5 %), женщин — 194 чел. (54,4 %). Полиморфизм *ABCB1* C3435T встречался всего у 213 чел. (59,8 %) СТ у 126 чел. (35,4 %), ТТ — 87 чел. (24,4 %) и полиморфный генотип 1*/2* (44 чел. — 12,4 %), 1*/3* (3 чел. — 0,8 %), 2*/2* (9 чел. — 2,52 %), 2*/3* (0 чел.), 3*/3* (0 чел.) *CYP2C19* ассоциированные с замедлением трансформации клопидогрела. Полиморфный генотип 1*/17* *CYP2C19* встречался у 117 пациентов (32,8 %), 2*/17* *CYP2C19* — 27 чел. (7,58 %), 3*/17* *CYP2C19* — 2 чел. (0,56 %) и 17*/17* *CYP2C19* у 20 чел. (5,6 %), кодирующие образование фермента с усиленной функцией.

Заключение

У пациентов Уральского федерального округа при анализе полиморфизма генов, участвующих в метаболизме варфарина, установлено, что часто встречаются полиморфные генотипы *CYP2C9*2* СТ/ТТ, *CYP2C9*3* АС, *CYP4F2* СТ/ТТ. Равномерно распределились гаплотипы *VKORC1*. Таким образом, у 58,5 % пациентов фармакогенетического реестра Уральского федерального округа выявлены генетические нарушения чувствительности к варфарину (резистентность или повышенная чувствительность).

При анализе чувствительности к клопидогрелу у пациентов Уральского федерального округа установлено, что у 38,5 % имеется повышенная чувствительность к клопидогрелу, а снижение чувствительности к данному препарату может наблюдаться у 59,8 % пациентов.

На основании проведённого анализа показано, что у пациентов Уральского федерального округа наблюдается высокая частота встречаемости полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм анти тромботических препаратов. Необходимо продолжение исследований в данном направлении, создание реестра фармакогенетики с составлением фармакогенетического паспорта пациентов, что позволит использовать персонализированный подход при назначении лекарственной терапии.

Список литературы / References

1. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для оптимизации анти тромботической терапии. Пособие для врачей. Кропачёва Е.С., Комаров А.Л., Донников А.Е., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. и др. — С. 74. [Issledovanie farmakogenetiki varfarina i klopidoogrela dlya optimizatsii antitromboticheskoy terapii. A manual for doctors. Kropacheva ES, Komarov AL, Donnikov AE, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP, et al. (In Russ).]. <http://dna-technology.ru/>
2. Прикладная фармакогенетика: Монография / под ред. Д.А. Сычева — М.: Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2021 — 496 с. [Applied pharmacogenetics / Ed by Sychev DA. Moscow, Tver: Izdatel'stvo Triada; 2021. (In Russ).].
3. Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н., Бровкин А.Н., Ходырев Д.С., Лаврикова Е.Ю., Исаева М.Ю., Косухина А.С., Носиков В.В., Затеишиков Д.А. Влияние полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1* на безопасность терапии варфарином. *Клиническая практика*. 2013;(4):3–10. [Zotova IV, Nikitin AG, Fattakhova EN, Brovkin AN, Khodyrev DS, Lavrikova EY, Isaeva MY, Kosukhina AS, Nosikov VV, Zateyshchikov DA. The affect of influence of genes' polymorphisms *CYP2C9* and *VKORC1* on the safety of the therapy by warfarin. *Klinicheskaya praktika*. 2013;(4):3–10. (In Russ).]. <http://clinpracticeru>.
4. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753–764. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329.