

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Актуальность. Известно, что у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты (НАК), носительство генотипов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и патологического аллеля А гена VKORC1 ассоциировано с риском избыточной гипокоагуляции и развитием геморрагического синдрома. Однако, знание фармакогенетики позволяет избежать менее половины всех случаев передозировок и кровотечений на фоне приема НАК, поэтому не является методом скрининга. Предупредить осложнения терапии НАК возможно благодаря организации антикоагулянтных клиник, где данный вид терапии индивидуален и тщательно контролируется.

Цель исследования — оценить фармакогенетическую чувствительность у пациентов с кровотечениями, получающих непрямые антикоагулянты с помощью двух алгоритмов дозирования.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование было включено 107 пациентов, получающих пролонгированную

терапию НАК. Исследование выполнено на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета, лаборатории гемостаза и атеротромбоза Северного филиала Гематологического научного центра Министерства здравоохранения России, антикоагулянтного кабинета Лаборатории гемостаза и атеротромбоза «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Методом простой рандомизации все исследуемые пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе использовался стандартный эмпирический алгоритм дозирования НАК без учета информации о генотипе пациента (n=57), во 2-й группе (n=50) использовался фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина. У пациентов с развившимся кровотечением была определена фармакогенетическая чувствительность с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа (ПЦР/ПДРФ) в реальном времени.

Влияние фармакогенетических полиморфизмов на развитие кровотечений в исследуемых группах (n=8)

Ген	Полиморфизм	Группа 1 (n=5)	χ^2	p	Группа 2 (n=3)	χ^2	p
CYP2C9	*1/*1	3	1,17	0,55	1	2,14	0,34
	*1/*2	1			1		
	*1/*3	1			1		
VKORC1	GG	0	2,41	0,29	2	0,55	0,75
	GA	2			1		
	AA	0			0		
	TT	0			0		

Результаты. За время исследования на фоне терапии НАК кровотечения развились в обеих группах пациентов (8,2% 95% ДИ:3,6;14,3, n=8). Так, в 1-й группе отмечены малые кровотечения смешанного типа (6,8% 95% ДИ:1,2;15,0, n=3), а в группе 2 — 7,7% (95% ДИ:1,4;16,8, n=3) малых кровотечений и 2 случая (2,7% 95% ДИ:0,1;7,0) больших кровотечений. У всех пациентов с кровотечением статистически значимых взаимосвязей между фармакогенетикой и развитием кровотечений не было установлено, это свидетельствует о том, что развитию геморрагического синдрома могли способствовать другие факторы риска (табл.).

Выводы. Таким образом, кровотечения развились у пациентов как с нормальным генотипом по изучаемым генам, так и с клинически значимыми полиморфизмами, не зависимо от алгоритма дозирования НАК. Поэтому, несмотря на используемый алгоритм дозирования варфарина в клинической практике антикоагулянтной клиники, терапия НАК требует тщательного лабораторного мониторинга и обязательного формирования приверженности пациентов к проводимой терапии.

*Смирнова О. А., Наместников Ю. А., Матвиенко О. Ю., Березовская Г. А.,
Клокова Е. С., Карпенко М. А., Головина О. Г., Папаян Л. П.*

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Двойная антиагрегантная терапия является одним из ключевых компонентов терапии пациентов после операции ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Однако индивидуальная оценка эффективности лечения в большинстве случаев затруднена. Выполнение теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме дает возможность изучить вклад тромбоцитов в общий гемостатический потенциал, в том числе — его динамику на фоне приема антиагрегантных препаратов.

Цель работы. Изучить возможность использования теста генерации тромбина для оценки эффективности антиагрегантной терапии.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлась венозная кровь 53 пациентов в возрасте от 49 до 78 лет, перенесших операцию стентирования коронарных артерий. Все пациенты получали клопидогрель и тромбасс в дозах 75 и 100 мг в сутки, соответственно. Контрольную группу составили 38 человек. Плазму, богатую тромбоцитами, получали путем центрифугирования при 22 °С в течение 10 минут при ускорении 120g, затем число тромбоцитов в каждом образце доводилось к $150 \cdot 10^9/\text{л}$ путем добавления аутологичной плазмы, бедной тромбоцитами. Все образцы измеряли в дублях на планшетном флуориметре Fluoroskan (ThermoFisherScientific, Финляндия). С помо-

щью прилагаемого программного обеспечения оценивали следующие параметры тромбограммы: LT (мин) — фаза инициации свертывания, ETP (нМ•мин) — эндогенный потенциал тромбина, Peak (нМ) — максимальный уровень генерации тромбина, TTP (мин) — время достижения максимального уровня генерации тромбина. Кроме того, рассчитывали скорость генерации тромбина (V, нМ/мин) по следующей формуле: $V = \text{Peak} / (\text{TTP} - \text{LT})$. Статистический анализ результатов выполняли с помощью непараметрических методов (программа Statistica 6.0). Для описания количественных данных определяли значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Оценку достоверности различий между двумя независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Анализ количественных показателей тромбограмм (ETP, Peak) и скорости генерации тромбина (V) обнаружил статистически значимое снижение этих параметров в группе пациентов относительно контрольной группы. Временные параметры тромбограмм (LT и TTP) закономерно удлинялись у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, при этом увеличение значения TTP также являлось достоверным.