

ID: 2013-11-213-T-3122

Тезис

Травиничев Д.В., Леванов А.Н., Мотунова М.А.

Фармакогенетические аспекты применения пероральных антикоагулянтов
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра клинической фармакологии

В настоящее время наибольшее распространение среди антикоагулянтов получили пероральные антикоагулянты. Генетические особенности каждого индивидуума являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов на антикоагулянты.

Широко используемым непрямым антикоагулянтом является варфарин. Наибольший вклад в вариабельность дозы варфарина вносят полиморфные варианты гена витамина К-эпоксидредуктазы 1 субъединицы, а также варианты изофермента CYP2C9. Гены, влияющие на эффективность варфарина, хорошо изучены - это CYP2C18, CYP2C19, PROC, ABCB1, APOE, EPHX1, CALU, GGX, ORM1, ORM2, фактора II, фактор V, фактор VII, фактор IX, и NR112, но клиническая значимость минимальная.

Дабигатран – первый успешный пероральный прямой ингибитор тромбина. В исследовании RE-LY у 32,8% пациентов генетический полиморфизм (CES1 SNP rs2244613 аллель) ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана в плазме. Ген ABCB1, кодирующий гликопротеин-P (P-gp) ответственен за его экскрецию. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфный маркер C3435T. У носителей TT генотипа отмечается замедленное выведение антикоагулянтов.

Ривароксабан, аписабан – пероральные прямые ингибиторы Ха фактора. Они субстраты для белков-переносчиков P-gp и Vcgp. Аписабан метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени — изоферментами CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2, а ривароксабан – изоферментами CYP3A4, CYP2J2. Генетические исследования позволили идентифицировать несколько мутаций в промоторной зоне гена CYP3A4 (CYP3A4*1B, CYP3A4*3, CYP3A4*4 – ведущие к снижению его активности).

Таким образом, пациентам, которым планируется назначение варфарина должно проводиться фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 и VKORC1. Генотипирование по CES1 может быть использована при решении вопроса о выборе между «новыми» и «старыми» пероральными антикоагулянтами. Необходима разработка алгоритмов назначения пероральных антикоагулянтов с учетом полиморфизма генов для варфарина – GGX, PROC, ривароксабана и аписабана – CYP 3A4.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты, фармакогенетика, дабигатран, ривароксабан