© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 616.126-089.844-089.168-06:616-005.6-085.273.53-036.8-091.8

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ CYP2C9 С ПОМОЩЬЮ ЛОЗАРТАНОВОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

С.М. Арсланбекова[1], **Д.А. Сычев**[2, 3], доктор медицинских наук, профессор,
Е.З. Голухова[1], член-корреспондент РАМН, профессор

[1]Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН; [2]Центр клинической фармакологии «Научного центра экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ; [3]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: xodiki10.ru@mail.ru

Формирование эффективной стратегии ведения больных после имплантации искусственного клапана сердца (ИКС) с целью предупреждения тромботических осложнений является важной задачей в кардиологии. Использование непрямых антикоагулянтов, в том числе варфарина, позволяет снизить коагуляционный потенциал крови и погасить реакцию системы гемостаза на присутствие инородного тела в активном кровотоке. Выявление относительного вклада генетического полиморфизма с определением активности CYP2C9 может помочь в персонализации дозирования варфарина у больных после имплантации ИКС.

Ключевые слова: *искусственные клапаны сердца, варфарин, полиморфизм гена цитохрома P450 2C9, лозартан, геморрагические осложнения, тромбозы*

EVALUATION OF CYP2C9 ACTIVITY BY LOSARTAN TEST TO OPTIMIZE THE ANTICOAGULANT WARFARIN THERAPY IN PATIENTS AFTER HEART VALVE REPLACEMENT

S.M. Arslanbekova[1], D.A. Sychev[2, 3], E.Z. Golukhova[1]

[1]Scientific Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, RAMS; [2]FSBI «SCEMAP» of the Ministry of Health of the Russian Federation; [3]Department of Clinical Pharmacology, Sechenov's First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Formation of an effective strategy for managing patients after implantation of an artificial heart valve (AHV), in order to prevent thrombotic complications is an important problem in cardiology. The use of indirect anticoagulants, including warfarin reduces the potential of the blood coagulation and «extinguish» the response of the hemostatic system to the presence of a foreign body in the active blood flow. Identification the relative contributions of genetic polymorphisms with the definition of CYP2C9 activity can help in personalizion of warfarin dosing in patients after implantation of AHV.

Key words: *artificial heart valve, warfarin, cytochrome P450 2C9 gene polymorphism, losartan hemorrhagic complications, thrombosis*

В настоящее время трудно представить протезирование клапанов сердца у пациентов с приобретенными и врожденными пороками сердца без сопутствующей антикоагулянтной терапии. Непрямые антикоагулянты (кумарины) введены в клиническую практику в середине XX века, почти одновременно со становлением хирургического лечения пороков сердца. Антагонисты витамина K остаются единственными доступными оральными антикоагулянтами для постоянного лечения пациентов с протезированными клапанами сердца. Известны сообщения о клинических испытаниях (II и III фазы исследований) новых прямых – независимых от антитромбина III, селективных – ингибиторов тромбина, которые могли бы стать альтернативой непрямым антикоагулянтам в профилактике тромботических осложнений [12], однако безопасность этих препаратов остается под вопросом.

Тромбообразование и кровотечения составляют до 75% всех осложнений после протезирования клапанов сердца, возникающих в основном в течение 1-го года после хирургического лечения [16]. Известные ограничения в применении антикоагулянтной терапии – узкое терапевтическое окно, непредсказуемый фармакологический ответ, проблема сочетанного назначения с другими лекарственными препаратами – обязывают к строгому контролю международного нормализованного отношения (МНО). Недостаточный эффект антикоагулянтной терапии может привести к тромбозу, тогда как чрезмерный антикоагулянтный эффект связан с повышенным риском кровотечений, в том числе серьезных (около 1,5% в год) [8]. Согласно последним данным, это объясняется не только факторами окружающей среды (поступлением витамина K с пищей, сочетанным применением лекарственных препаратов других групп, заболеваниями органов желудочно-

кишечного тракта), но и генетической предрасположенностью – полиморфизмом гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации непрямых антикоагулянтов – CYP2C9 [5–7, 14, 21, 23]. При этом у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* отмечается снижение активности фермента CYP2C9, что приводит к замедлению биотрансформации варфарина. Отметим, что в последнее время также активно изучается полиморфизм гена *VKORC1*, кодирующий 1 субъединицу витамина К эпоксидредуктазы, который является мишенью для непрямых антикоагулянтов [13]. Опубликованы данные о том, что носители определенных генотипов по некоторым полиморфным маркерам гена *VKORC1* влияют на развитие чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений на фоне применения варфарина [2, 3, 10, 17, 22]. Сообщается [7, 20], что сочетание генотипирования по *CYP2C9* с фенотипированием (определение активности *CYP2C9* с помощью лозартанового теста) позволяет более точно определить поддерживающую дозу варфарина.

Активность цитохрома *CYP2C9* с помощью лозартанового теста определяют следующим образом: назначают лозартан в дозе 50 мг, запивая препарат 250 мл воды. Прием пищи разрешается через 2 ч после приема лозартана. В течение 8 ч собирают мочу и отбирают образец объемом 15 мл (допускаются замораживание и хранение при температуре -15°С до анализа концентраций). Одновременно со сбором мочи каждый час контролируют состояние обследуемого – выясняют жалобы, контролируют АД и частоту сердечных сокращений [1].

Лозартан – первый блокатор ангиотензиновых рецепторов, применяется в клинической практике у больных с артериальной гипертензией (АГ) с 1989 г. Лозартан окисляется *CYP2C9* до активного метаболита Е-3174 (см. рисунок), который и вызывает блокаду ангиотензиновых рецепторов в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, снижая АД [4, 25, 27].

В настоящее время число исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма гена

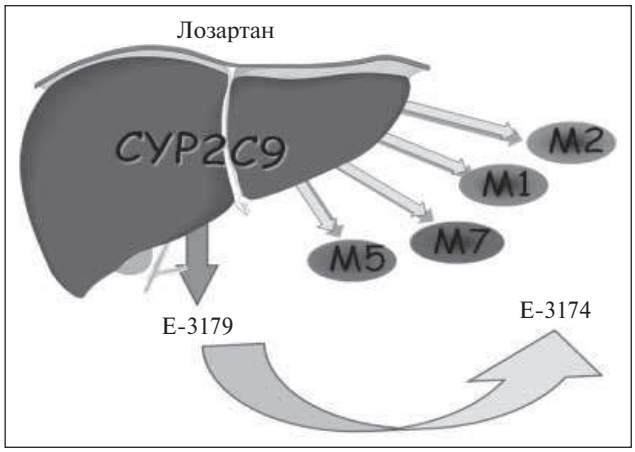

Схема метаболизма лозартана

CYP2C9 на фармакокинетику антагонистов ангиотензиновых рецепторов, немногочисленно. По данным U. Yasar и соавт. [26], у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* после перорального приема лозартана максимальная концентрация Е-3174 гораздо ниже, чем у лиц, не несущих данные аллели. Кроме того, именно у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* количество Е-3174 в моче, собранной в течение 8 ч после приема лозартана, оказалось гораздо ниже, чем у обследованных при отсутствии данных аллелей. Авторы делают вывод, что носительство аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* приводит к нарушению образования активного метаболита лозартана Е-3174 вследствие снижения активности *CYP2C9*. У здоровых добровольцев с генотипом *CYP2C9*l/*3* соотношение концентрации Е-3174 и лозартана (метаболическое отношение – МО) через 6 ч после приема 25 мг лозартана внутрь, было достоверно меньше, чем у лиц с генотипом CYP2C9*l/*1 [9, 11, 24]. C. Lee и соавт. [18] вообще не обнаружили различий в фармакокинетике лозартана и Е-3174 у здоровых добровольцев с генотипами *CYP2C9*1/*1, CYP2C9*l/*2* и *CYP2C9*l/*3*. Недостатком этих исследований прежде всего является их проведение у здоровых добровольцев, поэтому авторам не удалось найти четкую связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и его гипотензивным действием.

Z. Li и соавт. [19] исследовали фармакокинетику лозартана у пациентов с аллельными вариантами *CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*13*. Через 24 ч после однократного приема 50 мг лозартана в плазме крови определялся его метаболит Е-3174. У носителей аллели *CYP2C9*13* период полувыведения лозартана и его метаболита Е-3174 оказался длиннее, чем при аллельных вариантах *CYP2C9*1/*1* и *CYP2C9*1/*3*. При сравнении 2 последних аллельных вариантов период полувыведения лозартана статистически достоверно различался.

M. Joy и соавт. [15] изучали влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на метаболизм лозартана и выведение его активного метаболита Е-3174 у пациентов с первичными и вторичными заболеваниями почек. У большинства больных с различными аллельными вариантами отмечалась менее благоприятная тенденция к снижению протеинурии (-31,7±156 против -125±323%; p=0,123). У пациентов с вторичными заболеваниями почек при различных аллельных вариантах *CYP2C9* наблюдалось недостаточное снижение диастолического (9,8±16,0 против -3,2±10,6 мм рт. ст; p=0,043) и систолического АД (16,2±27,1 против -5,5±17,5 мм рт. ст; p=0,044). Авторы полагают, что недостаточная активность *CYP2C9*, возможно, влияет на уровень протеинурии и снижения АД у больных, принимающих лозартан.

V. Michaud и соавт. [20] комбинировали генотипирование по *CYP2C9* и *VKORC1* с фенотипированием для оценки прогнозирования доз варфарина в те-

чение 14 дней у 132 больных, получающих варфарин с сопутствующей терапией, включавшей (в сутки) 11±4 препарата. МО лозартана в моче имело тенденцию к повышению у пациентов, принимающих низкие суточные дозы варфарина (6,5±6,3 мг) по сравнению со средними (4,1±4,3 мг) и высокими (1,7±1,1 мг) дозами (p>0,5). Высокое МО указывало на более низкую способность трансформации лозартана в метаболит, подтверждая таким образом низкую активность *CYP2C9*. Пациенты с низким МО лозартана в моче принимали в среднем 4,3±1,7 мг/сут варфарина в группах промежуточного и высокого МО – соответственно 3,5±1,7 и 2,5±1,6 мг. Средний показатель МО лозартана в моче достоверно не различался у пациентов с разными генотипами *CYP2C9*, хотя и имел тенденцию к росту у носителей аллели *CYP2C9*3*. При различном МО лозартана у пациентов с генотипами *CYP2C9* и *VKORC1* значимых различий в средних суточных дозах варфарина авторы не наблюдали.

Таким образом, с учетом тяжести состояния больных после протезирования клапанов сердца, сопутствующего назначения различных лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм варфарина и высокий риск развития кровотечений, перспективной представляется индивидуализация антикоагулянтной терапии. Определение полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1*, а также активности *CYP2C9* с помощью лозартанового теста даст более достоверную информацию при определении поддерживающей дозы варфарина, частоте развития кровотечений и колебаниях значений МНО у больных кардиохирургического профиля. В связи с этим изучение генетического полиморфизма фермента метаболизма варфарина и его активности в сочетании с молекулой-мишенью антагониста витамина К может помочь в прогнозировании риска послеоперационных осложнений и индивидуализации подхода к назначению непрямых антикоагулянтов у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин Г.С. Значение оценки активности изофермента цитохрома Р-450 2С9 по фармакокинетике лозартана и его метаболита Е-3174 для оптимизации фармакотерапии // Дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2010.
2. Байдак Д.В. Влияние полиморфизма гена, кодирующего витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), на эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов варфарина и аценокумарола // Дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2007.
3. Загорская В.Л., Игнатьева И.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.М., Емельянов Н.В., Сычев Д.А., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Полиморфный маркер G3673 гена *VKORC1* – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов // Клин. фармакол. и фармакоэконом. – 2008; 1: 29–33.
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С. 18–27, с. 40–47.
5. Мишин И.В., Аляутдин Р.Н., Климович Л.Г., Патрушев Л.И., Раменская Г.В., Путято Н.Л., Шведунова В.Н., Аганова С.А., Никитина Т.Г., Самсонова Н.Н. Частота мутаций гена субъединицы CYP2C9 цитохрома Р450 у больных с протезированными клапанами сердца // Сердечно-сосуд. забол. – 2007; 8 (2): 38–43.
6. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // Росс. кардиол. журн. – 2004; 6: 47–50.
7. Сычев Д.А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами // Дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2006.
8. Сычев Д.А., Стасяк Е.В., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика изофермента цитохрома Р450 2С9 // Клин. фармакол. и тер. – 2005; 4: 60–3.
9. Allabi A., Gala J., Horsmans Y. et al. Functional impact of CYP2C9*5 CYP2C9*6 CYP2C9*8 and CYP2C9*11 in vivo among black Africans // Clin. Pharmacol. There. – 2004; 76 (2): 113–8.
10. Aquilante C., Langaee T., Lopez L. et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements // Clin. Pharm. Ther. – 79 (4): 291–302.
11. Babaoglu M., Yasar U., Sandberg M. et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004; 60 (5): 337–42.
12. Bauer K. New Anticoagulants // Hematology. – 2006; 450–6.
13. D'Andrea G., D'Ambrosio R., Di Perna P. et al. A polymorphism in the VKORC1 gene associated with interindividual variability in the dose anticoagulant effect of warfarin // Blood. – 2005; 105: 645–9.
14. Herman D., Locatelli I., Grabnar I. et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose // Pharmacogenomics J. – 2005; 5 (3): 193–202.
15. Joy M., Dornbrook-Lavender K., Blaisdell J. et al. CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases // Clin. Pharmacol. – 2009; 65 (9): 947–53.
16. Koertke H., Zittermann A., Tenderich G. et al. Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II // Eur. Heart. J. – 2007; 28 (20): 2479–84.
17. Kohnke H., Sorlin K., Granath G. et al. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005; 61 (5–6): 381–8.
18. Lee C., Pieper J., Hinderliter A. et al. Losartan and E-3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 individuals // Pharmacotherapy. – 2003; 23 (6): 720–5.
19. Li Z., Wang G., Wang L. et al. Effects of the CYP2C9*13 allele on the pharmacokinetics of losartan in healthy male subjects // Xenobiotica. – 2009; 39 (10): 788–93.
20. Michaud V., Vanier M-C., Brouillette D. et al. Combination of Phenotype Assessments and CYP2C9-VKORC1 Polymorphisms in the Determination of Warfarin Dose Requirements in Heavily Medicated Patients // Clinical. pharmacol. & terap. – 2008; 83 (5): 740–8.
21. Morin S., Bodin L., Loriot M. et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004; 75: 403–14.
22. Rieder M., Reiner A., Gage B. et al. Effect of VKORCI haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose // N. Engl. J. Med. – 2005; 352 (22): 2285–93.
23. Scordo M., Pengo V., Spina E. et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002; 72: 702–10.
24. Sekino K., Kubota T., Okada Y. et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects // Eur. O. Clin. Pharmacol. – 2003; 59 (8–9): 589–92.
25. Takahashi H., Wilkinson G., Caraco Y. et al. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003; 73 (3): 253–63.
26. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G. et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002; 71: 89–98.
27. Yun C., Lee H., Lee H. et al. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174 // Drug. Metab. Dispos. – 1995; 23: 285–9.