

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ГЕМОСТАЗ

Гемостаз є динамічний процесом, що підтримує рідкий стан крові, відновлення пошкоджень кровоносних судин та обмеження крововтрати і водночас попереджає оклюзію кровоносних судин (тромбоз), недостатнє кровопостачання органів. Препарати, що впливають на гемостаз можна розділити на дві групи:

| Препарати для лікування тромбозу | Препарати для лікування кровотечі |
|---|--|
| Антикоагулянти | (Про)коагулянти |
| Антиагреганти | (Про)агреганти |
| Фібринолітики | Інгібітори фібринолізу |

Серед антикоагулянтів важливе місце займають похідні кумарину (також відомі як непрямі/пероральні антикоагулянти). Вперше похідні кумарин були отримані з зіпсованого сіна конюшини, вживання якого у корів викликало кровотечі. В рослинній сировині було знайдена токсична речовина бісгідроксикумарин. Синтетичне похідне варфарин (**Wisconsin Alumni Research Foundation**, з додаванням “-арин”) первинно використовувався як родентецид. В 1950-ті роки варфарин було запроваджено в практичну медицину як антикоагулянт.

Механізм дії похідних кумарину полягає в порушенні відновлення епоксиду вітаміну К в мікросомах печінки (пригнічення ферменту вітамін-К-епоксидредуктази), пригніченні карбоксилування II VII, IX, X факторів згортання крові, а також протеїнів С і S, тобто похідні кумарину виступають антагоністами вітаміну К. Мутації гену, що контролює даний фермент - вітамін-К-епоксидредуктази (vitamin K epoxide reductase, VKORC1), може призводити до генетичної резистентності до варфарину у людей та гризунів.

Швидкість пригнічення коагуляції залежить від періоду напіввиведення факторів згортання крові. Період напіввиведення факторів VII, IX, X і II згортання крові становить 6, 24, 40 і 60 год відповідно. Важливо, що протеїн С характеризується коротким періодом напіввиведення. Тому негайний ефект варфарину зниження вмісту прокоагулянтного фактору VII і антикоагулянтного білку С може парадоксально викликати короткотерміновий стан гіперкоагуляції на тлі залишкової активності прокоагулянтів тривалої дії одночасно зі значним зниженням рівня білку С. Тому при гострих гіперкоагуляційних станах таких, як глибокий тромбоз вен або тромбоз легеневих судин, необхідно поєднувати з нефракційним гепарином або низько молекулярним гепарином. Тому протягом

перших 5-7 днів необхідно поєднувати варфарин з непрямими антитромботичними засобами. У пацієнтів зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну С на початку терапії варфарином існує ризик розвитку некрозу шкіри. У таких пацієнтів застосування препарату необхідно розпочинати без навантажувальної дози варфарину, навіть якщо пацієнту вводять гепарин.

Варфарин метаболізується CYP2C9, що є поліморфним і для якого відомо близько 50 алелів (www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm). Водночас більшість варіативності пов'язано з двома алелями CYP2C9*2 і *3. Алелі CYP2C9*2 і *3 супроводжуються амінокислотними замінами, що призводить до уповільнення метаболізму варфарину на 30-40% і 80-90% відповідно. Обидва алеля частіше зустрічаються серед європейців, ніж мешканців Африки або Азії (7–13% vs < 5%, відповідно).

Фермент вітаміну К епоксид редуктази (Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1), що кодується геном VKORC1 є мішенню антикоагулянту варфарину і є ключовим ферментом для циклу вітаміну К. Активованій вітамін К є важливим кофактором активації факторів згортання крові II, VII, IX і X, так само і ендогенних антикоагулянтних білків С і S. Поліморфізм, який найчастіше зустрічається серед різних етнічних груп VKORC1-1639G>A, що призводить до зниження експресії VKORC1 в печінці. Найбільш важливим наслідком поліморфізму VKORC1 є збільшення чутливості до варфарину. Поліморфізм VKORC1-1639G>A найчастіше зустрічається серед мешканців Азії (~90%) і значно рідше серед мешканців Африки (~10%), що частково відмінності дозування серед різних етнічних груп.

Призначення варфарину має починатися зі стандартної дози 5-10 мг. Початкова корекція дози проводиться протягом першого тижня зважаючи на показник протромбіновий час і становить 5-7 мг/день. Під час лікування протромбінова активність має знизитись до 25% від нормальної і має зберігатися під час тривалого лікування. Якщо активність падає нижче 20% необхідно знизити дозу або зробити перерву до моменту відновлення протромбінової активності понад 20% відносно норми.

Під час використання похідних кумарину (варфарину, аценокумарол, фенпрокумон) рекомендується регулярно перевіряти показник міжнародний нормалізований індекс (international normalized ratio, INR) з метою запобігання розвитку побічних ефектів кумаринів — кровотечі.

Дозування похідних кумарину може базуватись на генетичному тестуванні хворих на початку лікування.

У табл. 1 наведено приклади розрахунку дози варфарину, виходячи з генотипу CYP2C9 і VKORC1. Ізольований поліморфізм генів CYP2C9 і VKORC1 може пояснити варіативність дози варфарину у 18 і 37 %

випадків відповідно, а одночасне визначення поліморфізму обох генів дозволяє пояснити до 50 % випадків зміни дози варфарину. Наявність дефектних алелів гена *CYP2C9* зменшує рекомендовану дозу препарату в 3–10 разів (з 5–7 до 0,5–2 мг/кг); наявність мутантних алелів гена *VKORC1* зменшує дозу в 2–6 разів.

Таблиця 1. ПІДБІР ДОЗИ ВАРФАРИНУ (мг/кг)

| Генотип <i>VKORC1</i> | Генотип <i>CYP2C9</i> | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | *1/*1 | *1/*2 | *1/*3 | *2/*2 | *2/*3 | *3/*3 |
| GG | 5-7 | 5-7 | 3-4 | 3-4 | 3-4 | 0,5-2 |
| GA | 5-7 | 3-4 | 3-4 | 3-4 | 0,5-2 | 0,5-2 |
| AA | 3-4 | 3-4 | 0,5-2 | 0,5-2 | 0,5-2 | 0,5-2 |

Зміни в концентрації похідних кумарину може бути пов'язано з міжлікарською взаємодією та станом хворого. Взаємодія може стосуватися фармакокінетичних і фармакодинамічних взаємодій. Фармакокінетичні механізми зазвичай з індукцією/пригніченням *CYP2C9* та зниженням зв'язування з білком плазми. Фармакодинамічні механізми включають синергізм (порушення гемостазу, зниження синтезу факторів зсідання крові, наприклад при захворюванні печінки), конкурентний антагонізм (вітамін К), порушення циклу вітаміну К (вроджена резистентність до пероральних непрямих антикоагулянтів).

Найбільш небезпечним є взаємодія з варфарином, що посилює антикоагулянтний ефект і кровотеча, наприклад фармакокінетична взаємодія з похідними пірозолону (фенілбутазон або бутадіон), саліцилової кислоти (аспірин). Останні - знижують агрегацію тромбоцитів, пригнічення метаболізму варфарину в печінці та витіснення варфарину зі зв'язку з білками плазми. Протимікробні засоби (метронідазол, флуконазол і ко-тримоксазол), аміодарон, дисульфірам і циметидин пригнічують метаболізм варфарину в печінці. Цефалоспорини III-го покоління елімінують бактерії з ШКТ, які утворюють вітамін К, та пригнічують цикл вітаміну К в печінці.

Барбітурати і рифампіцин можуть знижувати антикоагулянтний ефект варфарин шляхом індукції ферментів печінки; холестирамін – шляхом зниження

всмоктування в ШКТ. Деякі діуретики (спіронолактон, хлорталідон) збільшують вміст факторів зсідання крові і таким чином послаблюють антикоагулянтний ефект.

Серед небажаних ефектів варфарин легко проходить крізь ГЕБ і може викликати кровотечі. Більш того, варфарин пригнічує синтез білків в кістках плода, тому може порушувати формування кісток у плода. Також може виникати некроз тканин, периферичний тромбоз.

АНТИАГРЕГАНТИ

Функція тромбоцитів визначається трьома групами речовин. Перша група включає речовини, які утворюються поза тромбоцитів і взаємодіють з рецепторами тромбоцитів, наприклад катехоламіни, колаген, тромбін і простагліцин. Друга група речовин синтезується в тромбоцитах і взаємодіють з мембранними рецепторами, наприклад АДФ, простагліцин D₂, простагліцин E₂ і серотонін. Третя група речовин синтезується в тромбоцитах і впливає у тромбоцитах, наприклад тромбоксан A₂, цАМФ, цГМФ тощо. Ідентифіковано декілька мішеней дії антиагрегантів:

- пригнічення синтезу простагліцинів (аспірин);
- пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (клопідогрел, прасугрел, тиклопідин);
- блокада глікопротеїнових рецепторів П₂/ІІа (GP П₂/ІІа) на тромбоцитах (абциксимаб, тірофібан)
- інші препарати (дипіридамола, цилостазол)

До тієнопіридинів належать тиклопідин, клопідогрел і прасугрел знижують агрегацію тромбоцитів шляхом пригнічення циклу АДФ в тромбоцитах, зокрема незворотно блокують рецептор АДФ P₂Y₁₂ на тромбоцитах. Тиклопідин, клопідогрел і прасугрел використовуються для попередження тромбозу у пацієнтів, які проходять процедуру стентування.

Тиклопідин зареєстровано для попередження інсульту у пацієнтів з транзиторними ішемічними нападами і тромботичного інсульту для попередження тромбозу коронарного стенту. Побічні ефекти включають диспепсію, діарею, кровотечу (у 5%), тромбоцитопенічну пурпуру, лейкопенію. include nausea, dyspepsia, and diarrhea in up to 20% of patients, hemorrhage in 5%, and, most seriously, leukopenia in 1%. Оптимальна і безпечна доза - 250 мг двічі на день.

Клопідогрел використовують у хворих з нестабільною стенокардією або з інфарктом міокарда без/з ST підйому, з інфарктом міокарда, інсультом та захворюванням периферичних артерій. myocardial infarction, stroke, or established peripheral arterial disease. У випадку інфаркту міокарда без ST підйому початкова доза була 300 мг і далі 75 мг щоденно разом з аспірином щоденно 75-325 мг; в інших випадках клопідогрел призначається в дозі 75 мг на день.

Клопідогрел викликає менше побічних ефектів, ніж тіклопідин і рідко викликає лейкопенію. У зв'язку з меншою токсичністю клопідогрел частіше використовується, ніж тіклопідин. Антиагрегантний ефект клопідогрелу є дозозалежним. Початкова доза – 300 мг; підтримуюча доза – 75 мг на день. Тривалість антиагрегантного ефекту становить 7-10 днів. Клопідогрел є проліками, що потребує активації за участю CYP2C19. Згідно генотипу CYP2C19 у повільних і помірних метаболізаторів може спостерігатись зниження ефекту і збільшення ризику серцевосудинних ускладнень. FDA рекомендує генотипування для ідентифікації таких хворих і при виявленні генотипу повільних і помірних метаболізаторів рекомендують заміну препаратів. Хоча останні дослідження ставлять під сумнів вплив генотипу CYP2C19 на ефективність лікування. Препарати, які порушують функцію CYP2C19 такі, як омепразол повинні використовуватись з пересторогою. function, such as omeprazole, should be used with caution.

Прасугрел, що є близьким до клопідогрелу, використовуються у хворих з гострим коронарним синдромом. Початкова доза становить 60 мг, підтримуюча – 10 мг на добу у комбінації з аспірином, аналогічно до клопідогрелу. Прасугрел виявив більшу ефективність щодо зменшення летальності під час та після коронаропластики у порівнянні з клопідогрелом, але при цьому виявили більший ризик виникнення кровотечі. Водночас поліморфізм CYP-450 у хворих не впливає на фармакологію прасугрелу.

